

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İNFLAMATUVAR MEME KANSERİNDE
MOLEKÜLER ALT TİP DAĞILIMI VE
SİKLOOKSİJENAZ-2 EKSPRESYON DURUMU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Püsem PATIR

DANIŞMAN:

Doç. Dr. CANFEZA SEZGİN

İZMİR 2012

ÖNSÖZ

İhtisas sürem boyuca insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Fehmi Akçiçek'e,

Bu tezin hazırlanmasında, çalışma süresince ve yazım aşamasında, yapıcı ve bilimsel eleştirilerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Canfeza Sezgin'e

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında beni içtenlikle destekleyen ve yol gösteren, hem tıbbi hem akademik ilminden faydalandığım, tezimin her aşamasında yardımcı olan Sayın Doç.Dr. Burçak Karaca'ya,

Meme kanseri dokularının incelenmesinde yardımcı olan ve hoşgörülü davranan Patoloji Anabilim Dalı'ndan özellikle Sayın Prof.Dr. Osman Zekioğlu'na, Dr.Alper Şener'e, immunohistokimya laboratuvarı teknik ekibine,

İç Hastalıkları eğitiminde görev aldığım rotasyonlarda bana yardımcı olan hocalarıma, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Benim bu günlere gelmemi, bu başarıyı tatmamı sağlayan, bana her türlü güçlüğü altından nasıl kalkabileceğimi öğreten, gerek maddi gerek manevi destekleri ile her zaman yanımda olan, daima gurur duyduğum ve her zaman onlara layık olmaya çalışacağım sevgili anneme, babama, ablama ve kardeşime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Püsem Patır

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnflamatuvar Meme Kanseri	3
2.1.1. İnflamatuvar meme kanserinin epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. İnflamatuvar meme kanserinin klinik özellikleri	3
2.1.3. İnflamatuvar meme kanserinde tanısal görüntüleme yöntemleri	5
2.1.4. İnflamatuvar meme kanserinin patolojisi.....	7
2.1.5. İnflamatuvar meme kanserinin biyolojisi.....	10
2.1.6. İnflamatuvar meme kanserinin tedavisi	14
2.2. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplendirme.....	17
2.2.1. Luminal A	19
2.2.2. Luminal B	20
2.2.3. HER2-pozitif	21
2.2.4. Bazal-benzeri.....	22
2.2.5. Normal meme-benzeri.....	23
2.2.6. Claudin-low	23
2.3. Meme Kanserinde Siklooksijenaz-2'nin Etkisi.....	24
2.3.1. Siklooksijenazların fizyolojik görevleri ve metabolizmaları	24
2.3.2. Siklooksijenaz-2'nin tümörgenezisde rolü.....	25
2.3.3. Siklooksijenaz-2 ve klinikopatolojik prognostik belirteçler	27
2.3.4. Siklooksijenaz-2 ve metastaz	28
2.3.5. Terapötik ve önleyici tedavilerde siklooksijenaz supresyonu.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışmanın Tipi ve Evreni	30
3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi	30
3.3. Çalışmanın Etik İzni.....	30
3.4. Çalışmada Kayıt Altına Alınan Veriler.....	30
3.5. Histolojik Değerlendirme.....	31

3.5.1. Kesitlerin immonohistokimyasal inceleme için boyanması.....	31
3.5.2. Doku kesitlerinin immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi ..	31
3.5.3. Sitokeratin 5/6 ekspresyonunun değerlendirilmesi	31
3.5.4. Sitokeratin 8/18 ekspresyonunun değerlendirilmesi	32
3.5.5. Siklooksijenaz-2 ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	32
3.5.6. Estrojen ve projesteron ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	32
3.5.7. HER2/neu ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	32
3.5.8. Ki-67 ekspresyonunun değerlendirilmesi	33
3.5.9. p53 ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	33
3.5.10. Moleküler alt tiplendirmenin sınıflandırılması	33
3.6. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	
4.1. İMK Hastalarının Demografik, Klinikopatolojik, Moleküler Özellikleri İle İlgili Bulgular	34
4.2. İMK Hastalarında Moleküler Alt Tiplerin Demografik, Klinikopatolojik, Moleküler Özellikleri Üzerine Etkisi İle İlgili Bulgular	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50

ÖZET

Giriş

İnflamatuvar meme kanseri, lokal ilerlemiş meme kanserinin agresif bir alt tipidir. Günümüzde inflamatuvar meme kanserli kadınların hemen hepsi lenf nodu tutulumuna ve yaklaşık üçte biri de uzak metastaza sahiptir. Multimodal tedavi ile sağkalım sürelerinin artmasına rağmen diğer meme kanserlerine göre inflamatuvar meme kanseri sağkalım süresi %35-%40 ile hala düşüktür. Bu yüzden inflamatuvar meme kanserinin moleküler biyolojisinin anlaşılmasına ve yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Metod

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na 2000-2009 yılları arasında başvurmuş 87 adet inflamatuvar meme kanseri hastası alınmıştır. Hastaların demografik, klinik, patolojik ve tedavi ile ilgili verileri, takip dosyaları ve patoloji raporları incelenerek kayıt altına alınmıştır. Ayrıca hastaların sitokeratin 5/6, sitokeratin 8/18 ve siklooksijenaz-2 ekspresyon durumunu değerlendirmek için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan tümör dokuları immunohistokimyasal olarak boyanmıştır.

Bulgular

İnflamatuvar meme kanseri hastalarının %31'i bazal tip, %22'si luminal B/HER2(-) tip, %22'si luminal B/HER2(+) tip, %17'si HER2 tip, %8'i luminal A tip olarak tanımlanmıştır. Hastaların %92,6'sında siklooksijenaz-2 ekspresyonu pozitif bulunmuştur.

Sonuç

İnflamatuvar meme kanserinin prognozunun ve sağkalımının kötü olmasının ve multimodal tedaviye rağmen mortalitesinin yüksek olmasının nedenlerinden birinin moleküler doğasından kaynaklandığı ve ayrıca inflamatuvar meme kanserinde COX-2 yolağının önemli bir hedefe yönelik tedavi seçeneği olabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar meme kanseri, moleküler alt tip, siklooksijenaz-2

SUMMARY

Introduction

Inflammatory breast cancer is rare and aggressive form of locally advanced breast cancers. Currently, almost all women with inflammatory breast cancer have lymph node involvement, and approximately one-third have distant metastases. Although survival times have increased with multimodal therapy, they are still around %35 to 40 and much lower than those for other breast cancers. Therefore there is need understanding of molecular biology and new therapy alternative of inflammatory breast cancer.

Methods

In the study, 87 number of inflammatory breast cancer patients which apply to Ege University Medical Oncology Department between at 2000 and 2009 years, were enrolled. Patients' demographic, clinical, pathological and treatment related databases were reported by examining the following files and pathological reports.

Also patients' tumor tissues where presented in Ege University Pathology Department archive, were stained with immunohistochemically to evaluate cytokeratin 5/6, cytokeratin 8/18 and cyclooxygenase-2 expression status.

Results

Inflammatory breast cancer patients have been defined as %31 basal type, %22 luminal B/HER2(-) type, %22 luminal B/HER2(+) type, %17 HER2 type and %8 luminal A type. Cyclooxygenase-2 expression was positive in %92,6 of patients.

Discussion

Inflammatory breast cancer with poor prognosis, survival and high mortality rates despite multimodal treatment, one of the reasons have been originated in the molecular nature of inflammatory breast cancer and also cyclooxygenase-2 pathway may be an important targeted therapy option have been seen in inflammatory breast cancer.

Key Words: İnflammatory breast cancer, molecular subtype, cyclooxygenase-2

KISALTMALAR

İMİK	:	İnflamatuvar meme kanseri
LİMİK	:	Lokal ilerlemiş meme kanseri
ÖR	:	Östrojen reseptörü
PR	:	Projesteron reseptörü
HER2	:	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
FISH	:	Flöresan in situ hibridizasyon
CK 5/6	:	Sitokeratin 5/6
CK 8/18	:	Sitokeratin 8/18
İHK	:	İmmunohistokimyasal
MMG	:	Mamografi
US	:	Ultrason
MR	:	Manyetik rezonans
PET/BT	:	Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi
F18-FDG PET	:	Fluorine-18 fluorodeoxyglucose pozitron emisyon tomografi
EGFR	:	Epidermal büyüme faktör reseptörü
IGF	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBPrP	:	İnsülin benzeri büyüme faktörüne bağlanan protein ile ilişkili bir protein
IFN- γ	:	İnterferon gama
IL	:	İnterlökin
VEGF	:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
bFGF	:	Esas fibroblast büyüme faktörü
VEGFR-3	:	Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör-3
COX	:	Siklooksijenaz
COX-1	:	Siklooksijenaz-1
COX-2	:	Siklooksijenaz-2
PG	:	Prostaglandin
PGG2	:	Prostaglandin G2
PGH2	:	Prostaglandin H2
PGI	:	Prostasiklin
PGD2	:	Prostaglandin D2

PGE2	:	Prostaglandin E2
PGF2 α	:	Prostaglandin F2 α
TXA2	:	Tromboksan A2
PGES	:	Prostaglandin E sentaz
15-HPDH	:	15-hidroksi-prostaglandin dehidrogenaz
CYP19	:	Sitokrom P19
EP	:	Prostaglandin E reseptör
TGF-1	:	Transforming growth factor 1
PDGF	:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
GRO	:	Büyüme ile ilgili onkogen
TIMP-1	:	Metalloproteinazların doku inhibitörü-1
TIMP-2	:	Metalloproteinazların doku inhibitörü-2
PECAM	:	Trombosit endotelial hücre adhezyon molekülü-1
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
NSAİİ	:	Non-steroid anti inflamatuvar ilaç

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar meme kanseri (İMK), lokal ilerlemiş meme kanserinin agresif bir alt tipidir. İMK terimi ilk 1924 yılında Lee ve Tannenbaum tarafından türetilmiştir (1). İnsidansı farklı coğrafik bölgeler arasında değişmekle birlikte tipik olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı almış meme kanserlerinin %0,5-2'ini oluşturur (2,3). İMK ile ilgili en sık saptanan klinik özellik meme derisi üzerinde uzanan, alaca pembe renk gösteren eritemdir. Günümüzde İMK'li kadınların hemen hepsi lenf nodu tutulumuna ve yaklaşık üçte biri de uzak metastaza sahiptir (4-6). İMK'yi lokal ilerlemiş meme kanserinden ayıran patognomik özellik meme üzerinde uzanan derinin papiller ve retiküler dermisinde pek çok tümör embolisinin bulunmasıdır (7,8). Özellikle sistemik kemoterapiden önce yalnız cerrahi veya cerrahi ile birlikte radyoterapi tedavisi ile İMK'nin ortalama sağkalım süresi 15 aydan az ve lokal rekürrens oranı %50'den fazlaydı (9). Multimodal tedavi ile sağkalım sürelerinin artmasına rağmen diğer meme kanserlerine göre İMK sağkalım süresi %35-%40 ile hala düşüktür. Bu yüzden İMK'nin moleküler biyolojisinin anlaşılmasına ve yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Meme kanseri; klinik, morfolojik ve moleküler olarak çok fazla farklılık içeren karmaşık bir hastalıktır. Bu heterojenite sadece tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, histolojik derece, yaş gibi klinik parametreler veya hastaların tanı ve tedavisinde rutin olarak kullanılan östrojen resptörü (ÖR), projesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) gibi biyomarkerlarla açıklanamamaktadır. Tümörün moleküler portresini yaratan binlerce genin aynı anda hesaplanmasına izin veren array tabanlı gen ekspresyonları gibi sofistike tekniklerin gelişmesiyle meme kanseri profili belirgin olarak ilerlemektedir. Meme kanserleri hormon reseptörleri bulundurmasına, klauidin ekspresyon düzeyine, HER2 onkogen amplifikasyonuna ve sitokeratin 5/6 (CK 5/6) ve/veya sitokeratin 8/18 (CK 8/18) üretim farklılaşmasına göre spesifik alt tiplere kategorize edilmektedir. Gen ekspresyon profiline göre meme kanserleri 6 moleküler alt tipe ayrılır. Bunlar luminal A (ÖR+ ve/veya PR+, HER2-), luminal B (ÖR+ ve/veya PR+, HER2+), HER2 (ÖR- , PR-, HER2+), bazal-benzeri (ÖR-, PR-, HER2-), normal meme-benzeri, claudin-low alt tipleridir. Bu moleküler alt tipler, meme kanseri için hem prognostik hem prediktif faktör olma özelliği göstermektedir. Bu nedenlerle bazı

uluslararası panellerde tedaviye yaklaşımda moleküler sınıflandırma gitgide kabul görmeye başlamıştır. Ayrıca meme kanserinin alt tiplerinin bu farklı sınıflandırmasının sadece genetik array testlerle değil yaklaşık olarak immunohistokimyasal (İHK) olarak da tanımlanabileceği kabul edilmiştir.

İHK çalışmalar sonucunda meme kanseri tedavi yöntemlerine yeni alternatifler de getirilmektedir. İHK olarak çalışılmakta olan siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin etkileri de bu nedenden dolayı oldukça önemlidir. İnflamatuvar ve mitojenik uyarılarla indüklenen COX-2 enziminin birçok tümör sisteminin preklinik modelinde protümörojenik rol oynadığı gösterilmiştir. Bunun ötesinde birçok insan kanser tipinde ve onların prekanseröz lezyonlarında COX-2 ekspresyonunda artış olmaktadır. İnvaziv ve anjiojenik İMK hücre hatlarında, gen ekspresyon ve doku-mikroarray çalışmalarında ilk olarak COX-2 ekspresyon artışı tespit edilmiştir (10). COX-2 gen grubu; tümör ekstrasvazayonuna, sağkalıma ve metastazların başlamasına aracılık etmektedir (11). İMK'nin metastatik fenotipinde COX-2'nin rolleri ve prostaglandin E2 (PGE2) prostanoit reseptör ailesi ile ilişkileri güncel aktif araştırmalardır ve inflamatuvar meme kanserinde önemli terapötik hedefler olarak gösterilmektedirler.

Bu çalışmanın amacı İMK'nin agresif ve fatal seyrinde moleküler doğasının rol oynayabileceğini ve COX-2 inhibitörlerinin İMK tedavisinde hedefe yönelik tedavi seçeneği olabileceğini göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Meme Kanseri

İMK, meme kanserinin nadir ve agresif bir şeklidir. Klinisyenler, İMK'nin nadir görülmesi nedeni ile diğer sık görülen inflamatuvar olmayan meme kanserlerine göre İMK'ye daha az aşınadır.

2.1.1. İnflamatuvar meme kanserinin epidemiyolojisi

İMK, invaziv meme kanserlerinin en agresif ve fatal şeklidir. Multimodal tedavi seçeneklerine rağmen İMK tanısı almış kadınlar arasında ortalama genel sağkalım 4 yıldan azdır (3). İMK, Amerika Birleşmiş Milletleri'nde tanı almış invaziv meme kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturur fakat başka bölgelerde daha yüksek olabilmektedir (2,3). Birleşmiş Milletler'de özellikle beyaz kadınlar arasında insidansının yükseldiği görülmektedir (2,3,12). Lokal ilerlemiş meme kanserleri (LİMK) ile karşılaştırıldığında, İMK ortalama 59 yaşa karşı 66 yaş ile daha erken yaşlarda tanı almaktadır (3). İMK insidansı, siyahi Amerikalı kadınlarda, beyaz kadınlara göre daha yüksektir ve siyahi kadınlar daha erken yaşta tanı almaktadır (2,3). Aksine erkeklerde İMK daha geç yaşlarda tanı almaktadır (2).

İMK, dikkat çeken bir coğrafik model gösterir. Tunus'ta belgelenmiş ve raporlanmış olgularla birlikte, Kuzey Afrika ülkelerinde diğer bölgelere göre İMK olguları daha yüksek yüzdelerde raporlanmıştır (13).

Günümüzde İMK için az sayıda risk faktörü saptanmıştır. Bununla birlikte İMK'nin birçok ayırt edilebilir epidemiyolojik karakterleri çalışılmıştır. İMK ile en güçlü ilişkiye ve yüksek insidansa sahip risk faktörlerini; Afrika-Amerika etnik grubu, yüksek vücut kitle indeksi ve erken yaş başlangıçlı hastalık oluşturur (14).

2.1.2. İnflamatuvar meme kanserinin klinik özellikleri

İMK'nin hızlı progresyonu nedeni ile doğru tanı kritik bir öneme sahiptir. İMK ile ilgili en sık tanımlanan değişiklik meme derisi üzerinde uzanan, alaca pembe renk gösteren eritemdir. Ayrıca etkilenen memede ağrı, ısı artışı, ödem, deride kalınlaşma bulunabilir. Oluşan ödem ile kıl folikül çukurları belirginleşir ve bu

derinin karakteristik bir görünümü olan peau d'orange (portakal kabuğu)'a neden olur (Şekil 2.1). Meme ucu tutulumu; yassılaşma, eritem, kabuklanma, kabarma veya meme ucunun çekilmesi olarak görülebilir (15) (Şekil 2.2).



Şekil 2.1. Bu İMK hastasında siyahi deri zemininde meme boyutunda artış, peau d'orange ve minimal eritem görülmektedir.



Şekil 2.2. Bu İMK hastasında meme ucu çekilmesi ile birlikte meme ödemi görülmektedir.

Günümüzde İMK'li kadınların hemen hepsi lenf nodu tutulumuna ve yaklaşık üçte biri de uzak metastaza sahiptir (4-6). Bazı durumlar tanı ve tedavide önlenebilecek gecikmelere sebep olacak şekilde İMK ile karıştırılabilir. Laktasyon dönemindeki kadınlarda tipik olarak oluşan enfektif mastit ve meme absesi genellikle ateş yüksekliği ve lökositoz ile İMK'den ayırt edilebilir. Ayrıca genellikle duktal ektazinin eşlik ettiği inflamasyon da saptanır oysa İMK gerçek bir inflamatuvar

durum değildir. Lenfoma ve löseminin meme tutulumu da İMK'nin klinik özelliklerini taklit edebilir. İMK'yi geç inflamasyona neden olan inflamatuvar olmayan LİMK'den veya deriyi tutan meme kanseri rekürrenslerinden ayırt etmek zor olabilir. Önceki inflamatuvar olmayan meme kanserinin inflamatuvar rekürrensi sekonder İMK olarak isimlendirilir. Genellikle önceki mastektomi alanın bulunduğu göğüs duvarında gelişir fakat nadir olarak uzak doku rekürrensleri de oluşabilir.

2.1.3. İnflamatuvar meme kanserinde tanısal görüntüleme yöntemleri

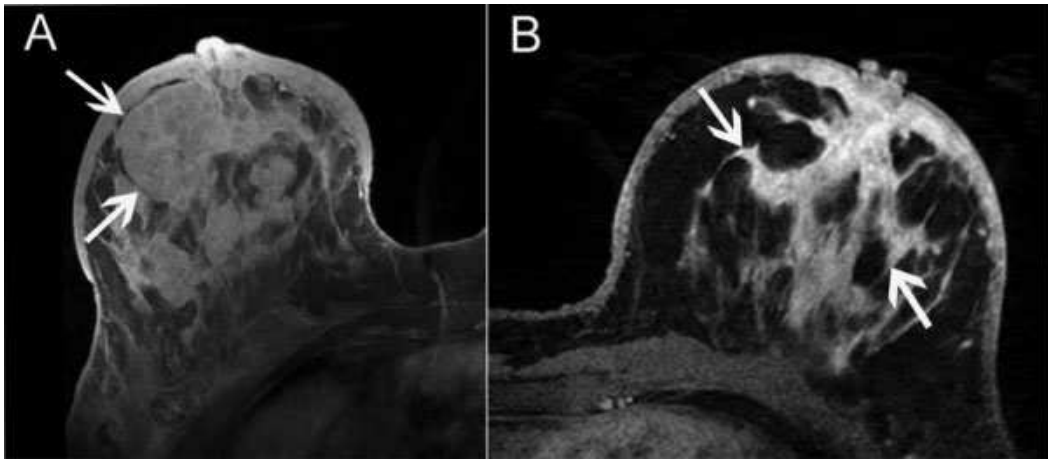
Mamografi(MMG) ve ultrason(US) gibi standart meme görüntüleme yöntemleri hala meme kanserinin tanısında, klinik evrelendirmesinde ve tedavinin takibinde temel dayanaktır. Fakat manyetik rezonans(MR) ve hibrid pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi(PET/BT) gibi yeni yöntemler daha sık kullanılmaktadır.

Meme görüntülemesinde altın standart olan MMG, İMK görüntülemesinde çoğunlukla başarısız olmaktadır. İMK'de yaş ortalamasının 51'den fazla olmasına rağmen kadınların %90'dan fazlasının yağsız meme dokusuna sahip olması, memede kitle veya nodül ve deri değişikliklerini içeren mamografi özelliklerinin İMK'de zayıf gözlenmesine katkıda bulunabilir. Klinik bulgular ortaya çıktığında; kitle, yapısal distorsiyon, yaygın deri ve trabeküler kalınlaşmayı içeren İMK ile ilişkili mamografik meme kanseri anormallikleri genellikle tanımlanır (16-18). İMK'de daha az yaygın özellik olan kalsifikasyon son serilerde hastaların %41'inde ve yayınlanmış 9 çalışmanın incelenmesinde hastaların %47'sinde dikkat çekmektedir (16-18). İMK hastalarında yaygın deri ve trabeküler kalınlaşma en sık mamografik anormalliktir fakat mastit ve LİMK ile de ilişkili olabildiğinden nonspesifiktir. Halen klinik tanı öncesi erken mamografik değişikliklerle ilgili bilgi mevcut değildir.

Ucuz ve hızlı alternatif görüntüleme yöntemi olan US, İMK hastalarının fokal parankimal meme lezyonlarının belirlenmesinde, invaziv meme kanserinin doku tanısını kolaylaştırmada ve tümör belirteçlerinin değerlendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (16-18). US görüntülemesinde İMK en sık meme

parankiminin heterojen alanının veya meme derisine uzanan kitlelerin kümeleşmesi ve derialtı ödem olarak görülür (16,17). Son raporlarda US, İMK hastalarında %93'e kadar ipsilateral aksiler nod tutulumunun ve %50'ye kadar infraklavikular, internal mamarial veya supraklavikular nod tutulumunun bulunmasını sağlamıştır (16). US, bölgesel lenf nodu metastazının saptanması için yararlıdır ve baştaki hastalık durumuna dayandırılan lokal bölgesel tedavi planını etkileyebilir (19,20).

İMK hastalarındaki MR bulguları konusunda yayınlanmış bilgiler sınırlı olmasına rağmen MR'ın İMK hastalarında birincil meme lezyonunun bulunması için en doğru test olduğu gösterilmiştir (21). İMK hastalarında sık bulunan MR sonuçları meme büyümesi ile ilişkili deri kalınlaşmasını, ödemi ve meme kitlesini veya anormal parankimal yoğunlaşmaları içerir (16,17,21-26) (Şekil 2.3). Fokal peritümöral ödematöz patern hem İMK hem de LİMK'de bildirilirken, yaygın ödematöz patern İMK'de LİMK'ye göre daha sık görülür (22). Deri anormallikleri mastit, LİMK veya İMK ile ilişkili olabilir. Normal deri kalınlığı MMG ve MR'da 3mm veya daha az ölçülürken, İMK hastalarda kalınlık sıklıkla 13mm'ye kadar ölçülür (27).



Şekil 2.3. (A) 44 yaşında İMK'li bir hastada büyük merkezi bir dominant kitle ile birlikte birçok sayıda parankimal kitle izlenmektedir. (B) 49 yaşında İMK'li hastada anormal kitle benzeri olmayan parankimal genişleme izlenmektedir.

Dokudaki fonksiyonel veya metabolik değişikliklere duyarlı olan PET ise bir moleküler görüntüleme tekniğidir. Fonksiyonel değişiklerin anatomik değişikliklerden önce oluşması nedeniyle, fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET (F18-FDG PET), normal doku etrafındakinden daha yüksek glukoz metabolizma seviyesine sahip olası erken tümör dokusunu bulmaktadır. Tüm vücut PET/BT; hastalığın boyutunu, biopsi için en uygun alanı ve verilen kemoterapinin hedefe ulaşp ulaşmadığını açıkça gösteren bir potansiyele sahiptir (28). F18-FDG PET, LİMK'li kadınlarda bir evreleme görüntüleme yöntemi olarak gittikçe artarak kullanılmaktadır ve rekürrensın prediktivitesi olan internal mammarial lenf nodu tutulumunu saptamada yararlı olduğu gösterilmiştir (29-31). İMK'de tedaviye cevabın geleneksel değerlendirme metodu tümör boyut ölçümüdür. Tümörlerde fonksiyonel değişiklikler morfolojik değişikliklerden önce oluştuğundan, birçok çalışma tedaviye cevap ölçümünde fonksiyonel tekniklerin etkisine odaklanmaktadır (32,33). İMK'de klinik olarak saptanamayan kitlelerin ölçümü ve takibinde, tedavi yönetimi ve cevap değerlendirmesinde tüm fonksiyonel yaklaşımlar daha çekici durmaktadır.

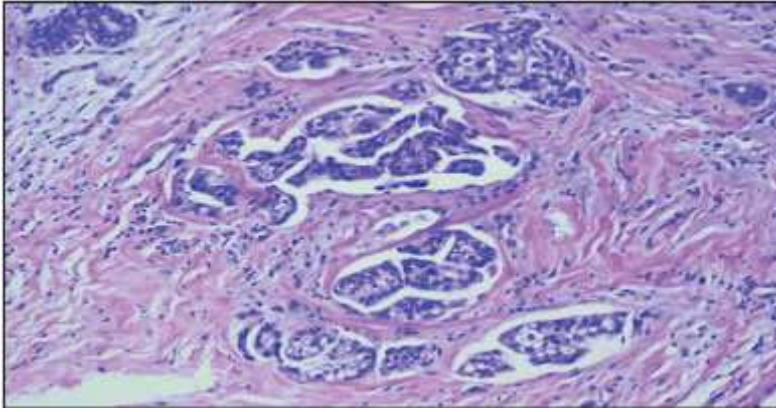
Özet olarak İMK'li hastalar için MMG ve US birlikteliğini içeren primer görüntüleme araçları; histolojik tanı için direk hedeflenmiş meme biopsisine, hastalığın genişliğinin belirlenmesine, bölgesel lenf nodu tutulum durumuna, radyoterapinin planlanmasına ve tümör cevabının izlenmesine yardımcı olabilmektedirler. MR ve PET/BT uzak metastazların belgelenmesinde ve lokal bölgesel hastalığın tedavi planlanmasında yavaş yavaş gelişen rollere sahiptirler.

2.1.4. İnflamatuvar meme kanserinin patolojisi

İMK, LİMK'nin nadir ve agresif bir varyantıdır. Bu hastalık daha önce tanımlanan özel klinik belirtiler ile nitelendirilmesine rağmen, meme karsinomunun özel bir histolojik alt tipi değildir. Karakteristik klinik öykü bağlamında, meme parankimi ve derisinde geçerli histopatolojik bulguların bulunması patoloğa İMK'nin tanısını ileri sürmesine izin verebilir.

İMK'yi LİMK'den ayıran patognomik özellik meme üzerinde uzanan derinin papiller ve retiküler dermisinde pek çok tümör embolisinin bulunmasıdır (34,35)

(Şekil 2.4). Emboli oluşturan hücreler genellikle bir duktal fenotip ile birlikte yüksek nükleer derecededir (36). Genellikle dermal lenfatik dilatasyon da görülmektedir. LİMK'nin inflamatuvar olmayan tipleri ile birlikte olan hastalarda da lenfovasküler tümör embolisine rastlanabilmesine rağmen İMK'li hastalarda emboli genellikle daha fazla ve çoğu kez boyutu daha geniştir. Bununla birlikte İMK'li hastaların deri bulguları ile lenfatik tümör embolisinin sayısı veya vasküler distansiyonun genişliği arasında direk bir ilişki yoktur (36).



Şekil 2.4. İMK'li bir hastada memeden alınan kor biopside meme parankiminde bazı lenfovasküler tümör embolileri görülmektedir.

Dermal lenfovasküler tümörün varlığı, memenin deri renk değişikliğinin en belirgin olduğu alandan 2-8mm çapları arasında en az 2 punch biyopsinin alınmasıyla gösterilebilmektedir (37). Derinin mikroskopik patolojisi İMK'li hastalar arasında büyük çeşitlilik gösterir. Klinik olarak görünüm içermeyen alanlarda da lenfatik tümör embolisi bulunabilmesiyle birlikte eritem ve ödem alanının içinden ve dışından alınan deri örnekleri histolojik olarak aynı görülebilir. İMK'de en tutarlı patolojik bulgulardan biri dermal lenfovasküler alanlardaki tümör embolileri olmasına rağmen her hastanın deri punch biopsisinde gösterilememektedir. Yeterli deri örneğine, doku bloklarının birçok seviyesinin değerlendirmesine rağmen İMK'nin klinik bulguları ile birlikte olan hastaların %75'inde dermal tümör embolisi tanımlanabilmektedir (34, 38). Bu nedenle İMK'nin klinik tanısının doğrulanmasında dermal lenfovasküler embolinin bulunması yararlıyken, memede invaziv karsinomu

kanıtlanan ve tipik deri bulguları bulunan hastalarda İMK tanısı bu patolojik bulguların yokluğu ile de dışlanamaz (34,36,39-41).

Bazı tümör embolisi içeren lenfovasküler alanların etrafında ılımlı lenfoplasmatik infiltrasyon dikkat çekebilmektedir. Hastalığın kutanöz bulgularının dağılımı ve şiddeti ile infiltrasyonun genişliği arasında ilişki yoktur (42). Retiküler dermisin ödem ve kollajen depolanmasındaki artışı nedeniyle deri kalınlığı areolada normal kalınlığın $1.5\text{mm} \pm 0.4\text{mm}$ veya üst dış kadranda $1\text{mm} \pm 0.2\text{mm}$ üstünde olarak 8mm'ye kadar ölçülebilir.

İMK'li hastalarda meme farklı bir kitle oluşturabilen veya oluşturmayan invaziv meme karsinomu (çoğunlukla duktal tip, yüksek histolojik ve nükleer derece) içerir (36,41,43).

Farklı bir intraduktal komponent ile ilişkili olmayan ve çoğu kez stromayı yaygın olarak infiltre eden invaziv tümörün boyutunu ve genişliğini patolojik incelemelerde doğru değerlendirmek genellikle zordur (43). İnvaziv karsinom; stromanın aralıksız tek tip bir infiltrasyonundan çok lenfovasküler tümör embolisi içermeyen, parankime yakın, farklı boyutlarda, birkaç odağa dağılmaktadır.

Memede invaziv memenin boyutunun dışındaki işaretli olmayan deride emboli bulunma olasılığının fazla olması nedeniyle derinin cerrahi sınırının değerlendirilmesi yararlı olmayabilir.

İMK'li hastalarda aksiller ve supraklavikular lenf nodu tutulumunun sıklığı farklı çalışmalarda %60'tan %85'e kadar dağılmaktadır (44).

LİMK'nin bazı olgularının İMK'den ayırt edilmesi klinik ve patolojik bulguların çakışması nedeni ile problemli olabilir. LİMK'li bazı hastalarda invaziv tümörün direk deriye uzanması, İMK'nin lokalize eritem klinik bulgusunu taklit etmesine sebep olabilir (45). Meme ve deriye geniş lenfovasküler invazyon gösteren ve İMK'nin karakteristik klinik bulgularını içeren, başarısızca fark edilen herhangi bir invaziv tümör de İMK ile karışabilir. Bu tümörler yüksek derece non-Hodgkin lenfoma, akut lösemi, melanom, angisarkom ve diğer organlardan kötü bir şekilde ayırt edilen metastatik karsinomlar gibi taklitçileri içerir (37,46,47). Bu tümörler

morfolojik ve immunohistokimyasal bulgularla genellikle kolayca dışlanabilmektedir.

2.1.5. İnflamatuvar meme kanserinin biyolojisi

Hormonal reseptörler ve diğer tümör belirteçleri

Östojen veya projesteron reseptörleri eksprese etmeyen meme kanserleri genellikle reseptör pozitif tümörlere göre daha kısa hastalıksız sağkalıma ve kötü prognoza sahiptir. İMK'lerinin çoğunluğu hormon reseptörü negatiftir (48-51). Herhangi bir tip LİMK'ye sahip hastalarla yapılan bir çalışmada ÖR ve PR pozitifliği hem tedaviye cevapta hem genel sağkalımda düşük mitotik indekse, histolojik dereceye ve diploide sahip tümörler kadar anlamlı bulunmuştur (52). İMK yüksek proliferasyon oranı ile de karakterize edilmektedir (50,51). Yaklaşık %60 İMK, HER2 olarak adlandırılan bir epidemal büyüme faktörü reseptör (EGFR) tipini artmış olarak eksprese eder (53). İMK için spesifik olmamasına rağmen kötü prognoza sahip hastalarda bu moleküler belirteçlerle tanımlanabilmektedir.

Genetik değişiklikler

İMK'nin yaklaşık yarısında heterozigot kaybı bulunmaktadır ve en sık kayıp alleller 3p, 6p, 8p, 11q, 13q ve 17q'dadır (54). Bu bölgelerdeki bazı genlerin ekspresyon kaybı fenotipik ve prognostik öneme sahip olabilmektedir. Örneğin 1988 ve 1999 yılları arasında bir merkezde aynı şekilde tedavi edilen İMK'li bir hasta serisinde geniş inflamasyon ve kötü bir prognoza sahip kadınlarla, lokalize inflamasyon ve daha iyi bir prognoza sahip kadınlar karşılaştırıldığında ilk grupta tümör içi heterozigot kaybı hem anlamlı olarak yüksek bir sıklıkta idi hem de farklı bir paterne sahipti (55).

p53 tümör supresör gen

İnsan meme kanserlerinin %20'den %50'sine kadarında p53 tümör supresör gende mutasyonlar veya p53 proteinin birikimi bildirilmiştir (56,57). Bu anormallik, ailesel/herediter meme kanseri sendromları olanlarda (ailesel meme ve over kanseri

ve Li-Fraumeni sendromları gibi) sporadik meme kanseri olanlardan daha sık görülmektedir.

İMK'li bir hasta serisinde immunohistokimyasal olarak p53 durumları değerlendirilmiştir (56). Hemen hemen aynı sayıda 3 grup tanımlanmıştır: nükleusta p53'ün yüksek seviyeleri olan tümörler, p53'ün bulunmadığı tümörler, sitoplazmada p53 olan tümörler. Son 2 grup sadece vahşi tip p53'e sahipken yoğun nükleer boyanmayla birlikte olan ilk grup missense mutasyonun bir çeşidine sahip bulunmuştur. Bu bulgular İMK'de p53'ün işlevini bozabilen 2 mekanizma olduğunu düşündürmüştür; direk mutasyon ve vahşi tip proteinin sitoplazmik ayrılması.

Bir sonraki çalışma aynı gruba eklenen İMK'li hastalarda p53'ün prognostik önemini değerlendirilmiştir (58). Bir p53 gen mutasyonuna ve p53 proteinin nukleer artmış ekspresyonuna sahip hastalar, ne mutasyon ne artmış protein ekspresyonuna sahip hastalarla karşılaştırıldığında 8.6 kat fazla ölüm riskine sahip bulunmuştur. Ayrıca ÖR ekspresyonu ile önemli bir prognostik etkileşimi sahip olduğu bulunmuştur. Sadece p53 artmış nükleer ekspresyonu sahip tümörlü kadınlar için 2.8 kat fazla olan ölüm riski, hem ÖR negatif hem p53 artmış nükleer ekspresyonuna sahip kadınlar için 17.9 kat daha yüksek bulunmuştur.

Klinik ve patolojik kriterler ile İMK tanısı doğrulanmış olan LİMK'li bir çalışmada benzer bulgular dikkat çekmiştir (59). Analiz edilmiş tümörlerin %41'inde p53 mutasyonu saptanmıştır, 3'ü dışında tümü yoğun nükleer boyanmaya sahip bulunmuştur.

p53 mutasyonunun varlığı; geniş tümör boyutu ve teşhiste yayılmış hastalık ile önemli olarak ilişkilendirilmektedir. p53 mutasyonu, negatif ÖR durumu ve düşük tedaviye cevap oranı arasındaki ilişki hakkında da önemsiz bir eğilim vardır.

RhoC GTPaz ve WISP3

İMK'nin hızlı büyümesine ve metastatik özelliklerine katkıda bulunabilen yeni genleri tanımlamak için çalışmalarda İMK hücre hattı (SUM149) ve insan meme epitelyal hücre hattı olmak üzere 2 hücre hattından eksprese edilmekte olan genler karşılaştırılmıştır (60). Normal hücre hattı tarafından sadece 8 ve tümör hücre

hattı tarafından sadece 9 farklı eksprese edilen 17 transkript tanımlanmıştır. Bunu, 20 belgelenmiş İMK ve 30 benzer evre inflamatuvar olmayan meme kanserinde 17 transkriptin kör analizi takip etmiştir. RhoC GTPaz ve WISP3 olarak adlandırılan yeni iki gen, hiçbir kontrol grubunda değişmezken İMK örneklerinin %91'inde uyumlu olarak değişmekteydi. Varsayılan RhoC GTPaz onkogeninin artmış ekspresyonu daha sıkı (%90'a karşı %38), WISP3 ise sıklıkla İMK'de kayıptı (%80'e karşı %21).

RhoC GTPaz, küçük GTP bağlayan proteinlerin RAS süper ailesinin bir üyesidir (61,62). Sitoskeleton yenilenmesi ile aktin sitoskeletonun düzenlenmesine neden olmaktadır (63). İnsan meme epitelyal hücrelerine RhoC GTPaz geninin transfeksiyonu sonucunda invazivliğin, motilitenin ve anjiojenik sitokin salınımının (vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi) arttığı ve kısmen İMK fenotipinin tekrarlandığı görülmüştür (64,65).

WISP3 geninin ürünü insülin benzeri büyüme faktörüne bağlanan protein ile ilişkili bir proteindir (IGFBPrP) ve IGFBPrP-9 olarak adlandırılır (66). Hem yüksek affiniteli insülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteinleri hem IGFBPrP'lerin, hücre yüzey reseptörlerindeki insülin benzeri büyüme faktörünün varlığını (IGF) değiştirdiği öne sürülmektedir (67). Eğer öyleyse IGF aracılı proliferasyon hareketlerini etkileyebilmektedir (68). Bazı IGFBPrP'lerin tümör progresyonunda rol oynadıkları görülmüştür. IGFBPrP-1 ekspresyonunun kaybı veya down regülasyonu, meme ve prostat kanserinin progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (69,70). Meme kanseri hücrelerine WISP3'ün transfeksiyonu yapıldığında; tümör hücre büyümesi, invazivliği ve anjiojenik potansiyeli inhibe olmaktadır (71). Böylece WISP3 geninin meme kanserinde bir tümör supresör gen gibi rol oynadığı görülür.

Sitokinler

İMK'deki inflamatuvar terimi yanlış adlandırılır çünkü inflamasyon olarak ileri sürülen klinik bulgular, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonundan değil, tümör hücrelerinin dermal lenfatiklere invazyonundan kaynaklanmaktadır (36). Ek olarak İMK interferon gama (IFN- γ), interlökin (IL)-1 ve IL-12 gibi birçok inflamatuvar sitokinden önemsiz seviyede üretmektedir. Bununla birlikte diğer sitokinler önemli

olabilir. İMK anjiogenik ve anjioinvaziv potansiyelinden dolayı yüksek olarak vasküler tümör olma eğilimindedir (36). Ön klinik çalışmalarda İMK tümör hücre hatlarında ve tümör örneklerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), esas fibroblast büyüme faktörü (bFGF, FGF-2), IL-6 ve IL-8 artmış miktarda bulunmuştur (65). İMK ile özellikle ilişkili bir gen olan RhocGTPaz'ın transfekte edildiği insan meme epitelyal hücrelerinde bu sitokinlerin salıverilmesinde artış olduğu bulunmuştur (65). VEGF-C ve VEGF-D'ye bağlandıktan sonra aktive olan VEGF reseptör-3 (VEGFR-3) lenfatik endoteliumdan eksprese olmaktadır ve lenfatik gelişimde önemli rol oynamaktadır. VEGFR-3 yolağı tümör lenfoangiogenezisinde ve takip eden metastazlarda önemli bir rol oynayabilmektedir (72,73). Örneğin VEGF-C, hem intratümöral lenfoangiogenezisde hem bölgesel lenf nodlarında hem de akciğerlere metastazlar gelişmiş bazı meme kanser hücrelerinde artmış olarak eksprese olmaktadır (72). Buna karşın VEGFR-2'ye bağlanan VEGF lenfoangiogenezisi stimule etmez (73).

Bir çalışmada meme kanser hücre hatlarında VEGF ailesinin üyelerinin ekspresyonunu incelenmiştir (74). VEGF-A ve VEGF-B ekspresyonunun hem nod pozitif hem nod negatif tümörlerde, tümör angiogenezisinde rol oynadığı görülmüştür. VEGFR-3 için ligand olan VEGF-C ekspresyonu bazı nod pozitif meme kanserlerinde saptanabilmiştir fakat nod negatif tümörlerde bulunmamıştır. VEGFR-3'ün bir diğer ligandı olan VEGF-D sadece inflamatuvar meme kanser hücre hattında ve inflamatuvar deri metastazı gelişen tümör hücre hattında saptanmıştır. Böylece, özellikle VEGF-D tarafından aktive edilen VEGFR-3 yolağının, tümörde yeni lenfatik damarların gelişiminde özellikle lenfotaktik bir rol oynadığı görülmüştür.

İnflamatuvar meme kanserinin moleküler alt tipi

Meme kanserleri; ÖR ve PR varlığına veya yokluğuna, kladinlerin ekspresyon düzeylerine, HER2 onkogeninin amplifikasyon varlığına ve boyutuna, CK 5/6 ve/veya CK 8/18 ekspresyonuna dayanılarak özel alt gruplara kategorize edilmektedir. İMK herhangi bir hormon reseptörü ve onkogen birleşimine sahip olabilmesine rağmen sıklıkla HER2 amplifikasyonlu, bazal benzeri, normal meme ve de claudin-low olarak sınıflandırılmaktadır. İMK tümörlerinin bu sınıflandırması

daha önce İMK'nin ÖR/PR yokluğu ve HER2 onkogen amplifikasyon varlığını bildiren gen ekspresyon çalışmaları ile genellikle uyumludur (75). İMK'nin diğer özellikleri arasında her ikisi de kötü prognoz ile ilişkili olan p53'ün ve EGFR'nin artmış ekspresyonu bulunmaktadır (76,77).

2.1.6. İnflamatuvar meme kanserinin tedavisi

Sistemik tedavi

İMK'nin nadir görülmesi nedeniyle en uygun kemoterapi için yapılan prospektif randomize çalışmalardan sağlanan bilgiler yetersizdir. Benzersiz biyolojik yapısı ve kötü prognozu nedeni ile İMK birçok prospektif kemoterapi ile ilgili randomize çalışmanın dışında bırakılmaktadır. M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde 20 yıllık süreçte İMK'de antrasiklin bazlı kemoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır (78). M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde meme kanserli hastalar mastektomili veya mastektomisiz lokal radyoterapiyi izleyen antrasiklin içeren indüksiyon kemoterapisi ile tedavi edilmiştir. 5 yıllık genel sağkalım oranı %40 iken 10 yıllık %33 bulunmuştur. 2 prospektif randomize çalışmadan İMK'li hastaların kohort çalışmasında 3 kür CAF (siklofosfamid, adriamisin, 5-florouracil) veya CEF (siklofosfamid, epirubisin, 5-florouracil) tedavisini takip eden cerrahi, adjuvan tedavi ve radyoterapi ile 5 yıllık genel sağkalım %44 ve 10 yıllık %32 olarak bulunmuştur (79). Bu sonuçlar sağkalımda antrasiklin içeren primer sistemik tedavinin İMK'li hastalar için yararlı olduğunu göstermiştir.

LİMK açısından bakılan taksanları içeren kombinasyon kemoterapisi, İMK'nin neoadjuvan tedavisinde de etkin bulunmuştur. M.D. Anderson'da İMK'li bir hasta serisinde başlangıçta antrasiklin bazlı indüksiyon kemoterapisinden sonra paklitaksel tedavisi alan 16 hastanın 7'sinin parsiyel tedavide başarılı olduğunu ve mastektomiye gidebildiğini not etmiştir (80). Bu gözlemle aynı araştırmacılar sadece CAF alan hastalar ile CAF'tan sonra paklitaksel alan hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Paklitaksel alan hastalarda paklitaksel almayan hastalara göre patolojik tam yanıt, ortalama genel sağkalım oranı ve progresyondan bağımsız sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur (81). Böylece antrasiklin-taksan

kombinasyonu; primer sistemik kemoterapi cevap oranını ve prognozu iyi yönde arttırmıştır.

Preoperatif kemoterapi çalışmalarında, en önemli prognostik faktörün preoperatif kemoterapiye cevap olduğunu bulunmuştur. M.D. Anderson'da patolojik olarak tam cevap vermeyi başarmış hastaların, rezidüel hastalıkla birlikte olan hastalara göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu gözlemlenmiştir (82). Antrasiklin ve taksan bazlı neoadjuvan kemoterapi ile tedavi gören sitolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı olan İMK'li hastaların bulunduğu bir çalışmada; aksiller lenf nodu patolojik olarak tam yanıt veren hastalar, rezidüel aksiller hastalığı olan hastalardan genel sağkalım ve hastalıktan bağımsız sağkalım oranları açısından daha iyi bulunmuştur (83). Bütün bu çalışmalar ve bilgiler, primer sistemik tedavinin başlangıçta çok önemli bir rol oynadığını ve İMK'li hastalarda tümörün tedaviye cevabının uzun dönem sonuçlarını etkilediğini göstermiştir.

Transtuzumab, HER2 proteinine karşı hedeflenmiş insan monoklonal antikorudur; meme kanserinde kemoterapinin neoadjuvan, adjuvan ve metastatik kombinasyonunda etkinlik gösterir (84-87). İMK'de LİMK'ye göre HER2'nin daha yüksek sıklıkla artmış ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu gözlemlenmektedir (77,88,89). HER2 pozitif İMK'li hastalarda; transtuzumab ile beraber standart doksorubisin, paklitaksel ve siklofosfamid kemoterapisi alanlarla, transtuzumabsız standart kemoterapi alanlar karşılaştırıldığında ilk grupta belirgin olarak daha yüksek patolojik tam cevap oranı bildirilmiştir (90). Transtuzumab'ın HER2 pozitif İMK'li hastalar için gerekli bir ilaç olabileceği düşünülmektedir.

Cerrahi

Cerrahi İMK'nin multimodal tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Eskiden mastektomi primer tedavide tek başına sağkalımda başarılı olamıyordu (91). Bununla birlikte çeşitli retrospektif çalışmalar cerrahinin lokal kontrol oranını arttırdığını ve primer kemoterapiye olumlu cevap veren hastalarda sağkalımların sürekliliğini sağladığını göstermiştir (92). En uygun cerrahi yöntem neoadjuvan kemoterapiye cevap veren hastalarda aksiller lenf nodu disseksiyonlu mastektomidir. Tanı sırasında aksiller lenf nodu tutulumu İMK'li hastaların %55- %85 arasında

tespit edilmiştir. Lenf nodu durumu önemli bir prognostik göstergedir böylece tüm aksiller lenf nodu diseksiyonu İMK hastaları için standart bir tedavidir. İndüksiyon kemoterapisine cevap vermeyen hastalarda radyoterapi ve sonraki süreçte operabilitenin tekrar değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Radyoterapi

Standart bir yaklaşım olarak radyoterapi gereken İMK hastalarının çoğuna primer kemoterapiden sonra mastektomi uygulanır (93,94). Göğüs duvarı ve aksiller, infraklavikular, supraklavikular ve internal mamarial bölgelerdeki lenf nodları radyoterapinin hedefidir. İMK'li hastalar için en önemli alan göğüs duvarıdır; bu yüzden dermal lenfatiklerdeki olası tümör embolilerinin yeterli olarak kapsanması sağlanır. Tedavi öncesi MMG, USG, medikal fotoğraflar ve MR'ı içeren görüntüler, kemoterapi ve/veya cerrahi sonrası BT korelasyonu radyoterapi planlaması için çok önemlidir. Tedavi öncesi deri tutulumu olan alanlar radyoterapi için düşünülmelidir çünkü lokal rekürrens riski yüksektir. Alanların belirlenmesi ve doz seçimini içeren radyoterapi planlanmasında tedaviye cevabın derecesi ve cerrahi rezeksiyonun boyutu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tedavi stratejisi hastaların tedavi başlangıcından önce bütünüyle multimodal takım üyeleri olarak görünmelerini gerektirir. Günde bir radyasyon seansı tipiktir. Doz konusunda geniş bilgi elde edilememesine rağmen 55Gy-66Gy arası toplam doz kullanılabilmektedir.

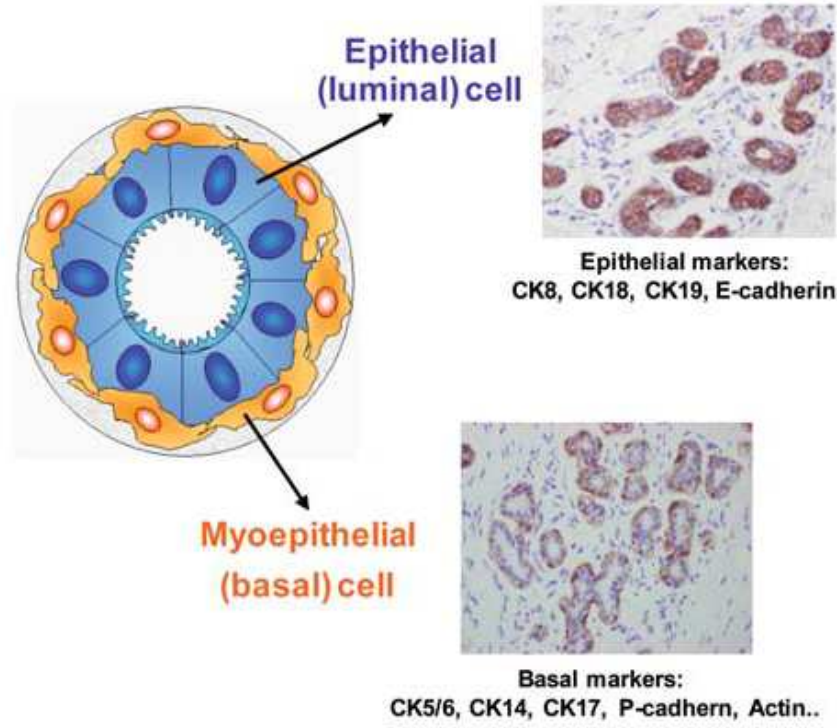
Metastatik inflamatuvar meme kanserinde standart tedavi

İlerlemiş hastalığı olan hastalarda henüz standart özelleşmiş bir İMK tedavisi bulunmamaktadır. Bu yüzden yeni hedefe yönelik tedaviler içeren mevcut klinik çalışmalar İMK'li hastalar için güçlü bir şekilde önerilmektedir. Tartışmanın diğer bir yönü yeni tanı metastatik İMK'li hastalarda lokal rezeksiyonun yapılıp yapılmamasıdır. Metastatik hastalığın bölgesel lokal yönetiminde standart tedaviler sınırlı bir rol oynar. Genelde metastatik İMK'li hastalarda palyasyon tedavisi için ilk önce sistemik tedavinin ve sonra lokal tedavilerin uygulanması önerilmektedir.

2.2. Meme Kanserinde Moleküler Alt Tiplendirme

Meme kanseri; klinik, morfolojik ve moleküler olarak çok fazla farklılık içeren karmaşık bir hastalıktır. Bu heterojenite sadece tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, histolojik derece, yaş gibi klinik parametreler veya hastaların tanı ve tedavisinde rutin olarak kullanılan ÖR, PR ve HER2 gibi biyomarkerlarla açıklanamaz. Son on yıl süresince araştırmalar meme kanserinin moleküler biyolojisi üzerine odaklanmıştır. Teknolojik gelişmeler ve özellikle üretilen yeni işler meme kanserinin doğasını ortaya çıkaran araştırmaların yapılmasına izin vermektedir. Meme kanseri bazı sinyal yollarının birbirine bağlı olmasını gerektirir ve hem sellüler mikroçevre hem de hastanın karakteristik kalıtımı hastalığın patofizyolojisini, sonuçlarını ve tedaviye cevabını etkiler. Bu bulgular meme kanserinin sadece tek bir tip hastalık olmadığını, aslında birçok tip hastalık olduğunu anlamamıza yol açar ve her hastada, tedavide önemli bir rol oynayan kişiselleştirmeyi gerekli kılar.

Meme kanser sınıflandırılmasında bu yeni moleküler yaklaşımı anlamak için meme dokusunun anatomik-fonksiyonel organizasyonundan kısaca bahsetmek gerekmektedir. Bu organ, meme ucundan tübüllere doğru uzanan stromal bağ dokusu ve meme yağ yastığı içine yerleşmiş tübülo-glandüler bir sistemden oluşmaktadır. Tübüler yapı 2 hücre katmanı tarafından sıralanmaktadır; lümene lokalize epitelyal katman (lüminal hücreler) ve stromal periglandüler dokuyu ayıran bazal membran ile temas halinde olan miyoepitelyal katman. Meme hücreleri farklı sitokeratin ekspresyonları ile tespit edilmektedirler ve lüminal epitel hücreleri CK 8,18 ve 19'un ekspresyonu ile karakterizyken, miyoepitelyal hücreler CK 5/6, 14 ve 17 ekspresyonu ile karakterizedirler. Bununla birlikte zaman zaman bu miyoepitelyal sitokeratinler, lüminal epitel hücrelerde de saptanabilmektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Bir meme kanalını oluşturan, epitelial (luminal) ve miyoepitelial (bazal) belirteçler

Bazı uluslar arası paneller tarafından tedaviye yaklaşımda moleküler sınıflandırma gitgide kabul görmeye başlamıştır. St.Gallen International Expert Consensus for Early Breast Cancer 2011 bu sınıflandırmanın tedavi yönetimi kararında yararlı olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu panel meme kanserinin alt tiplerinin bu farklı sınıflandırmasının sadece genetik array testlerle değil yaklaşık olarak İHK olarak da tanımlanabileceğini kabul etmiştir. Bu uzman birliği 5 farklı klinikopatolojik tanım saptamıştır: Luminal A, Luminal B-HER2 negatif, Luminal B-HER2 pozitif, HER-2 pozitif-non luminal ve bazal-benzeri. Panel her 5 klinikopatolojik alt tip için farklı tedavi stratejisi önermiştir (Tablo 2.1).

Bununla birlikte National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kılavuzu 2011 meme kanseri için karar algoritmasında moleküler sınıflandırmaya hala yer vermemektedir. Kılavuzda erken ve ilerlemiş hastalar için ÖR, PR ve HER2 temelli

saptamalar önerilmekteyken, intrinsik biyolojik alt tipler için yapılmış özel bir tanım mevcut değildir.

Tablo 2.1. Meme kanserinin moleküler alt tipleri

	ÖR ve/veya PR	HER2	Ki-67
Luminal A	+	-	<%13,25 (-)
Luminal B/(HER2 -)	+	-	≥%13,25 (+)
Luminal B/(HER2 +)	+	+	+/-
HER2 +	-	+	+/-
Bazal-like	-	-	+/-

2.2.1. Luminal A tipi

Luminal A tip meme kanseri, en sık görülen alt tiptir ve tüm meme kanserlerinin %50-60'ını oluşturur. Meme kanalında uzanım gösteren luminal epitelde, tipik olarak eksprese edilen Ör transkripsiyon faktör tarafından aktive edilen genin ekspresyonu ile karakterize edilmektedir. Ayrıca hücre proliferasyonu ile ilişkili genlerin düşük ekspresyonu bulunmaktadır (95,96). İnfiltratif lobüler karsinomların çoğunun, lobüler karsinom in situ'ların tümünün moleküler profili Luminal A'dır. Luminal A'nın İHK profili; Ör, PR, Bcl-2 ve CK 8/18 ekspresyonu, HER2 ekspresyon yokluğu, Ki-67 ile ölçülen düşük proliferasyon oranı ve düşük histolojik derece ile karakterizedir. Ayrıca GATA3 ekspresyonu Luminal A tipinde en yüksek seviyededir. Kanser bu alt tipine sahip hastalar iyi prognoza sahiptirler;

relaps oranı %27,8 ile diğer alt tiplerden belirgin olarak daha düşüktür (97). Ek olarak sağkalım ile relaps zamanı arası daha uzundur (ortalama 2.2 yıl). Daha yüksek kemik metastaz insidansı (%18,7) ile farklı bir rekürrens biçimine sahiptir ve santral sinir sistemi, karaciğer ve akciğer gibi diğer bölgeler ile ilgili rekürrens %10'dan daha azdır. Meme kanserinin bu alt tipinin tedavisi premenopozal hastalarda çoğunlukla tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörlerine, fulvestrant gibi ER'nin saf selektif regülatörlerine ve postmenopozal hastalarda üçüncü kuşak hormonal aromataz inhibitörlerine dayanmaktadır (98).

2.2.2. Luminal B tipi

Tüm meme kanserlerinin %10-%20'sini Luminal B tipi oluşturur. Luminal A ile karşılaştırıldığında; daha agresif fenotipe, daha yüksek histolojik dereceye ve proliferatif indekse ve daha kötü prognoza sahiptir. Uzak relapslarının şekli de farklıdır ve kemik hala en sık rekürrens yeri (%30) olmasına rağmen bu alt tip karaciğer gibi yerlerde daha yüksek bir rekürrens oranına (%13,8) sahiptir. Ek olarak sağkalım ile relaps zamanı arası daha kısadır (1.6 yıl) (97). Luminal A ve Luminal B, her ikisi de ER eksprese eder fakat Luminal B'nin prognozunun farklı olmasından dolayı bu iki alt tip arasındaki farkı oluşturan biyomarkerları bulmak için yoğun bir çaba harcanmaktadır.

Bu iki alt tip arasındaki temel biyolojik fark; çoğu kez EGFR ve HER2 de eksprese eden Luminal B alt tipinde, MKI67 ve siklin B1 gibi proliferasyon genlerinin ekspresyon artışıdır. İHK bakış açısı ile Luminal A ve Luminal B arasındaki ayrım için olası bir işaret olarak Ki-67 protein ekspresyonunun kullanımı çalışılmaktadır (99). Luminal A alt tipi ÖR+/HER2- ve düşük Ki-67 olarak tanımlanırken, Luminal B alt tipi tümörler ÖR+/HER2- ve yüksek Ki-67 veya ÖR+/HER2+ olarak tanımlanmıştır (Luminal A ve Luminal B ayrımı için cut-off değer %13,25) (99). Bu tanımın tüm Luminal B alt tip tümörleri içermemesi önemlidir (Luminal B tümörlerin %6'dan fazlası ÖR-/HER2-). Ayrıca Ki-67 saptanmasında kullanılan teknik, bu markerın değerlendirmesinde değişken bir faktörün eklenmesi nedeni ile standarize edilememektedir. Bununla birlikte Ki-67 hücre proliferasyon ölçümünde kullanılan en kapsamlı markerdır.

Tamoksifen (100) ve aromataz inhibitörleri ile tedaviye rağmen Luminal B tümörler, Luminal A tümörlere göre daha kötü bir prognoza sahiptirler fakat Luminal B tümörlerde neoadjuvan kemoterapi ile patolojik tam yanıt başarısı %17 ile daha iyidir (Luminal A'da %7). Ancak bu değerlerin, sırasıyla %36 ve %43 olan HER2+ ve bazal-benzeri tümörlere göre de daha düşük olduğu açıktır (101). Bu nedenlerden dolayı meme kanserinin bu alt tipinin tedavisi halen zordur.

2.2.3. HER2-pozitif tip

Tüm meme kanserlerinin %15-20'sini bu moleküler alt tip oluşturur. Bu moleküler alt tip HER2 geninin ve HER2 yolağı ve/veya 17q12 kromozomdaki HER2 amplifikasyonu ile ilişkili diğer genlerin yüksek ekspresyonu ile karakterizedir. Bu kanser moleküler alt tipi hücrel proliferasyon ile ilişkili genlerin artmış ekspresyonuna sahiptir. Bu alt tip bazal-benzeri grubun gen ekspresyonunu göstermemesine rağmen karakteristik luminal genlerin düşük ekspresyonunu gösterebilir. Morfolojik olarak bu tümörler yüksek proliferatiftir, %75'i yüksek histolojik dereceye ve %40'dan fazlası p53 mutasyonuna sahiptir. ÖR-/HER2+ İHK profili esas alt tip ile tamamen uyumlu değildir. Çünkü İHK'de mikroarray ile artmış protein ekspresyonuna sahip tümörler HER2 tümörlerinin sadece %70'idir. Aksine mikroarray analizlerde HER2 amplifikasyonu ve artmış ekspresyonu ile birlikte olan tüm tümörler HER2 grubunu içermez (102,103). Ek olarak klinik olarak ÖR+/HER2+ olan tümörlerin önemli bir kısmı moleküler olarak Luminal B gibi sınıflandırılır.

HER2 amplifikasyonu olan tümörler ayrıca 3 alt tipe ayrılarak sınıflandırılır. %50-55 arasında 10 yıllık sağkalıma sahip iki grup ile karşılaştırıldığında diğer grup %12 oran ile belirgin kötü prognoza sahiptir (104).

Klinik bakış açısıyla, son 10 yılda anti-HER2 tedavi sadece metastatik hastalıklarda değil ayrıca başlangıç evresindeki sağkalımda da önemli gelişmelere neden olmasına rağmen HER2 alt tipi kötü prognoz ile karakterizedir (105-108). Neoadjuvan çalışmalarda hem HER2 hem de bazal-benzeri alt tip, Luminal A ve Luminal B tümörlere göre daha yüksek yanıt oranı ile birlikte yüksek bir kemosensitiviteye sahiptir (102).

2.2.4. Bazal-benzeri tip

Tüm meme kanserlerinin %10-20'sini bu moleküler alt tipi oluşturur. Bu şekilde isimlendirilmesinin nedeni normal meme miyoepitelyal hücrelerinde bulunan yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin 5 ve 17, P-cadherin, caveolin1 ve 2, nestin, CD44 ve EGFR genlerin ekspresyonunu göstermesidir. Ayrıca CK 8/18 ve Kit gibi luminal epitelyumun karakteristik genlerinin ekspresyonunu da gösterir fakat seviyeleri luminal karsinoma göre belirgin daha düşüktür. Klinik olarak erken yaşta, Afrika kökenli kadınlarda görülmektedir. Ayrıca tanıda geniş tümör boyutuna, yüksek histolojik dereceye ve sıklıkla lenf nodu tutulumuna sahiptir (109).

Bazal-benzeri tip; yüksek mitotik indekse, nekroza, belirgin bir stromal lenfosit cevaba sahiptir ve genişlemiş sınırı olan infiltratif duktal karsinoma olma eğilimindedir (110). Visseral organların hakim olduğu (en çok akciğer, santral sinir sistemi ve lenf nodları) metastatik relapsları agresiftir (97,111). Bu alt tipteki tümörlerin en önemli özelliği meme kanserindeki 3 anahtar reseptörün ekspresyon yokluğudur: ÖR, PR, HER2. Bu nedenle klinik pratikte bazal-benzeri ve triple negatif terimleri sıklıkla birbiriyle değiştirilir. İki grup arasında %30'dan fazla uyumsuzluk tanımlandığından beri eşanlamlı terimler olarak kullanılmamaktadırlar (112). İHK profili ile bazal-benzeri tipi tanımlama girişimleri beş belirteç seçilmesine yol açmıştır: ÖR, PR, HER2, EGFR ve CK 5/6. Bu belirteçlerin bu alt tipi sınıflandırmada spesifitesi %100 ve sensitivitesi %76'dır (113).

Bazal-benzeri tümörlerde kemoterapiye cevap yüksek (114) olmasına rağmen ilk 3 yılda yüksek relaps oranı (115) ile luminallere göre daha kötü prognoza sahiptirler (96,116). Bu nedenle yeni terapötik hedefler saptama ve uygun tedavi stratejileri düzenlemek kritik bir öneme sahiptir. Bazal-benzeri alt tip tümörlerin muazzam agresifliği ve kötü prognozları, p53 mutasyonunun yüksek oranda sahip olması ile açıklanabilir (96). Ayrıca intrinsik alt tip ile sınıflandırmada bazal-benzeri tipte BRCA1 mutasyonlu tümörler bulunmuştur (116). Ya mutasyon ya epigenetik mekanizmalar ile BRCA1'in fonksiyonunda azalmayı içeren değişiklikler; bazal-benzeri tümörlerin gelişmesine, ÖR ekspresyonunun bulunmamasına ve kötü prognoza eğilim yaratmaktadır (109). BRCA1, DNA tamirinde kritiktir ve inaktivasyonu tümör büyümesinde hatalara ve genetik instabilitenin birikimine yol açar.

2.2.5. Normal meme tipi

Tüm meme kanserlerinin %5-10'unu bu moleküler alt tip oluşturur. Fibroadenomların ve normal meme örneklerinin intrinsik alt tiplerin sınıflandırmasında gruplandırılmıştır ve başarısızca karakterize edilmiştir. Adipoz dokuların karakteristik genlerini eksprese eder, luminal ve bazal-benzeri tip arası orta bir prognoza sahiptir ve genellikle neoadjuvan kemoterapiye cevap vermez. ÖR, PR ve HER2 ekspresyonu yoktur, bu yüzden bu tümörler triple negatif gibi sınıflandırılabilir. CK 5 ve EGFR negatif olduğundan bazal-benzeri tip olarak düşünülmez. Bu tipin nadir olmasından kaynaklı klinik önemi belirlenememiştir ve üzerine az çalışma yapılmıştır. Bu alt tipin gerçek varlığı hakkında şüpheler vardır ve bazı araştırmacılar mikroyarray esnasında normal doku ile yüksek bulaşmadan dolayı tekniksel bir artefakt olabileceğine inanırlar (117). Doğrusu mikro disseksiyon ile izole edilen neoplastik hücre örneklerinin büyük serilerinde, tekniksel artefakt hipotezini destekleyecek şekilde normal meme tipi bulunamamıştır.

2.2.6. Claudin-low tip

Tüm meme kanserlerinin %12-14'ünü oluşturur. Meme kanserinin ilk moleküler alt tip sınıflandırmasından sonra 2007'de yeni bir intrinsik alt tip tanımlanmıştır. Bu alt tip tight junctionı ve claudin-3, -4, -7'yi, cingulini, occludini ve E-cadherini kapsayan intrasellüler adezyonları içeren genlerin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. Bundan dolayı ismi claudin-low olarak isimlendirilmiştir. Bu alt tipin HER2'nin ve luminal gen gruplarının düşük ekspresyonu gibi bazı karakteristik genleri paylaştığı düşünülürse, bu alt tip hiyerarşik gruplandırmada bazal benzeri tümörlerin yakınında yer alır. Bazal-benzeri tümörlerin aksine bu yeni grupta tümör immun sistem hücrelerinin yüksek infiltrasyonunu gösteren immun yanıt ile ilişkili 40 genlik bir grubun artmış ekspresyonu vardır (102,118). Claudin-low tümörlerde hücre proliferasyonu ile ilişkili genlerin ekspresyonu düşük olsa da bu tümörler kötü prognoza sahiptir. Aksine bu tümörler mezenkimal diferansiasyon ve epitel-mezenkimal değişim için bulunan genlerin bir alt grubunun artmış ekspresyonuna sahiptir. Bu özellikler bir kanser kök hücre fenotipinin elde edilmesini akla getirmiştir. Metastatik veya medüller diferansiasyon ile birlikte görülebilen, yüksek derecede infiltratif duktal karsinomaya benzeyen bu tümörler, diğerlerine göre daha

nadir bir alt gruptur (118,119). İHK olarak genellikle tripple negatiftirler fakat bazal-benzeri tipte olduğu gibi, tripple negatif ve claudin-low uyumu %100 değildir ve claudin-low tümörlerin yaklaşık %20'sinde hormon reseptörleri negatiftir (103). Bu alt tip uzun dönem kötü bir prognoz ve bazal ile luminal tip arası orta değerli, yetersiz bir neoadjuvan tedavi cevabı göstermektedir (103).

2.3. Meme Kanserinde Siklooksijenaz-2'nin Etkisi

2.3.1. Siklooksijenazların fizyolojik görevleri ve metabolizmaları

1980'lerin sonuna kadar siklooksijenaz (COX)'ın (şu anda siklooksijenaz-1 (COX-1) olarak bilinen) sadece bir izoformu tanımlanabilmişti. 1990'larda indüklenabilir COX formu tanımlandı ve COX-2 olarak adlandırıldı. Prostaglandinler (PG), iki izoenzim olan COX-1 ve COX-2 tarafından serbest araşidonik asitten sentez edilirler. COX-1 ve COX-2, araşidonik asitin prostaglandin G2 (PGG2)'ye yıkılmasını başlatırlar. Glutasyon bağımlı peroksidaz enzimi PGG2'yi prostaglandin H2 (PGH2)'ye döndürür. PGH2'den inflamatuvar süreçte yer alan, prostaglandinlerin farklı alt tipleri oluşur (120). Prostaglandinlerin bu alt tipleri; prostasiklin (PGI), prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin F2 α (PGF2 α) ve tromboksan A2 (TXA2) olarak adlandırılır. Prostaglandinlerin bu farklı alt tipleri, farklı hücrelere ve dokulara özel olan mikrozomal veya sitozolik prostaglandin sentazlar tarafından sentez edilirler. Prostaglandin E sentaz (PGES), PGH2'nin PGE2'ye dönüşümünü başlatır. Prostaglandinler çeşitli dokuların farklı bölgelerinde sentez edilirler ve otokrin ve parakrin faktör gibi davranırlar. Prostaglandinlerin farklı alt tipleri belirli hücrelerde alt tipe özel enzime göre meydana gelirler (121). Prostaglandinler, ligand bağlayan spesifik prostaglandin reseptörleri aracılığıyla fonksiyonlarını uygularlar. Bu reseptörler G protein reseptörleridir (anjiogenezi başlatan sinyal iletimi gibi). Prostaglandinler, 15-hidroksi-prostaglandin dehidrogenaz (15-HPDH) tarafından katabolize edilirler.

Araşidonik asit metabolizmasının anahtar enzimi olan COX-1 ve COX-2 inflamatuvar süreçte çok önemli roller oynarlar. COX-1 aynı anda, her yerde eksprese edilir fakat tanı için önemli bir faktör oluşturmaz (122). Bununla birlikte

proinflamatuvar bir enzim olan COX-2 farklı dokularda eksprese edilir ve inflamatuvar süreçte yer alan büyüme faktörlerinin, karsinojenlerin, sitokinlerin, hormonların ve prostaglandinlerin ekspresyonuna neden olur (123). Her iki COX enzimi farklı kromozomlar üzerinde bulunan ve sıkı bir şekilde regüle edilen genler tarafından kodlanır (124).

2.3.2. Siklooksijenaz-2'nin tümör genezisde rolü

COX-2 ekspresyonunun up-regülasyonu

COX-2 protein ekspresyonu, transkripsiyon ve post-transkripsiyon süreçte regüle edilir. COX-2 geni birçok transkripsiyon bağlanma alanı içerir. Disregüle olmuş sitokinler, onkogenler, büyüme faktörleri ve hormonlar tümör hücrelerinde COX-2 ekspresyonunu artırırlar. Fare modellerinde yüksek p53 seviyeleri COX-2 promotor aktivitesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (125).

COX-2 ve karsinogenezis

İnflamasyonda ve kanserde patofizyolojik reaksiyonların benzerliği bazı moleküler faktörlere dayandırılır: Her ikisinde de sitokinlerin, kemokinlerin ve proteazların yüksekliği gözlemlenir (126). Karsinogenezis, özellikle neoanjiogenezis ve tümör progresyonu ile ilişkili olarak COX-2'nin artmış ekspresyonu; kolon, mide, özefagus, akciğer, karaciğer, pankreas, prostat, over ve meme gibi bazı epitelyal tip karsinomalarında bulunmuştur (127-137). COX-2 ekspresyonu ve meme kanseri dokularındaki klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi ile ilgili bilgiler tartışmalıdır fakat kanıtlar COX-2 ekspresyonunun kötü prognoz olarak tanımlanan parametreler ile sıkı bir pozitif ilişkisi olduğunu göstermektedir (138,139). COX-2, aromatazın transkripsiyonunu artırır ve böylece östrojen duyarlı meme kanseri tümör hücrelerinin büyümesini destekler (140). Kanıtlar açıkça kolon kanserinde aspirinin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kemopreventif etkilerini göstermiştir ve ilk çalışmalar aspirin ve ibuprofen kullanımı ile meme kanseri riskinde bir azalma olduğunu bildirmiştir (141,142). COX-2 seviyeleri artmış tümör hücrelerinde apoptozise yüksek direnç vardır; bu hücreler artmış proliferasyona, invazyona ve migrasyona sahiptirler hatta kemorezistans özellik gösterirler (143). COX-2, PG

sentezi için anahtar enzimdir; yüksek COX-2 seviyeleri yüksek PG seviyelerine neden olur ve yüksek prostaglandin seviyeleri karsinogenezis ile ilişkilendirilmiştir. PG, hücre proliferasyonunu ve meme epitelyal hücrelerinin mitogenezini uyarır (144). Neoplastik hücreleri içeren lezyonlarda (lenfatik ve kan damarları, lenfatik nodlar gibi) prostaglandin seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir; yüksek PGE2 seviyeleri hem insan meme kanser hücre hatlarında hem invaziv meme kanseri dokularında gözlemlenmiştir (145-147). PGE2, lokal östrojen ürününü arttıran sitokrom P19 (CYP19) ve aromataz gen aktivitesini yükseltir ve böylece hormon duyarlı meme kanserinde tümör büyümesini etkiler. COX-2 ve mRNA seviyeleri anlamlı bir ilişki gösterir (148). Yüksek PGE2 seviyeleri pozitif feedback mekanizmasıyla PGE reseptörlerine bağlanarak COX-2 ekspresyonunu arttırırlar (144). PGE2 en önemli prostaglandinlerden biridir ve G protein ile birleşmiş EP1-4 reseptörlerinin bir ligandı gibi davranır. EP1-knock-out fareler ve seçici EP1 reseptör antagonistleri ile kolon kanserinde EP1 reseptörünün önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (149). EP2 reseptörüne liginin bağlanmasını izleyen Gs/cAMP/protein kinaz sinyal yolağı tümör neoangiogenezisi ile ilgili VEGF ekspresyonunu arttırır (150). Artmış VEGF ekspresyonu inflamasyonda angiogenezis gibi kronik süreci arttırır ve bu durum invaziv tümör hücrelerinde de bulunur (150). 15-HPDH, en hakim prostaglandin olan PGE2'yi inaktive eder ve böylece tümörün supresyon enzimini oluşturur (151). İyi diferansiye ÖR pozitif MCF-7 meme kanser hücre hatlarında nispeten artmış 15-HPDH gözlemlenirken, 15-HPDH'nin düşük seviyeleri kötü prognoz faktörleri ile ilişkilendirilmiştir (151). COX-2 ayrıca intestinal tümörlerin karsinogenezisinde önemli bir rol oynar. COX-2-knock-out farelerde %86'dan daha az intestinal polip gösterilmiştir (152).

COX-2 ve apoptozis

COX-2'nin apoptozis üzerine etkisinin araştırıldığı fare modeli bir çalışmada, COX-2 ekspresyon artışının tümörjenize neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmada bazı tümörler pro-apoptik protein olan Bax ve BCL-Xs'nin daha düşük ekspresyonu ve anti-apoptik protein olan Bcl-2'nin daha fazla ekspresyonu ile nitelendirilmiştir. Böylece COX-2'nin artmış ekspresyonu apoptozisin azalması ile ilişkilendirilmiştir (153). Ayrıca COX-2 inhibitörü celecoxib ile tedavi edilen farelerde pro-apoptik

protein olan Bax seviyelerinde artış ve Bcl-2 seviyelerinde azalma gösterilmiştir (154). Artmış prostaglandin seviyeleri, hücre içi artmış cAMP düzeyi ve dolayısıyla azalmış apoptozis ile ilişkilendirilmiştir (144). Ayrıca COX-2'nin artmış aktivitesi, prostaglandin metabolizmasında COX-2'nin substratı olan araşidonik asit seviyelerini azaltır. Araşidonik asitin tükenmesi de sellüler apoptozisde azalma ile ilişkilendirilmiştir (144).

COX-2 ve neoanjiogenezis

COX-2 ekspresyonu; VEGF, bFGF, transforming growth factor 1 (TGF-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve endotelin gibi anjiogenik faktörlerin ekspresyonuna neden olur (144). Diğer bir taraftan COX-2 inhibitörü celecoxib; VEGF, büyüme ile ilgili onkogen (GRO), IL-6, IL-8, metalloproteinazların doku inhibitörü-1 (TIMP-1) ve TIMP-2 anjiogenik proteinlerinin ekspresyonunu inhibe eder (155). PGE2 ligandı EP2 reseptörüne bağlandığında VEGF ekspresyonunu arttıran Gs/cAMP/protein kinaz sinyal ileti yolağını arttırır (156,157). COX-2 olmayan farelerde tümör büyümesi belirgin zayıflamış ve bu tümörlerin sahip olduğu vasküler yoğunluk azalmıştır (158).

Meme kanserinde COX-2 ekspresyonu ve trombosit endotelial hücre adhezyon molekülü-1 (PECAM-1, CD31) arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Endotelial hücrelerde CD31, migrasyon ve anjiogenezisde çok önemli bir rol oynar (159). Meme kanserinde COX-2 ve VEGF-C'nin birlikte ekspresyonu ile ilişkili lenfanjiozis karsinomatozada kötü sağkalım sonuçları gözlenmiştir (160).

2.3.3. Siklooksijenaz-2 ve klinikopatolojik prognostik belirteçler

COX-2 ekspresyonu; negatif hormon reseptör durumu, pozitif HER2-neu reseptör durumu, yüksek Ki-67 proliferasyon oranı ve büyük tümör boyutu, yüksek nükleere derece, zayıf diferansiasyon, vasküler invazyon, pozitif lenf nodu, uzak metastaz gibi kötü prognoz faktörleri ve kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilidir (138,144,161).

COX-2 ve hormon reseptör durumu

Meme kanserinde, COX-2 ekspresyonu ile negatif hormon reseptör durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (144). Ayrıca insan meme kanseri hücre hatlarında, yükselmiş PGE2 seviyeleri negatif hormon reseptör durumu ile ilişkilendirilmiştir (159). ÖR metabolizması, prostaglandin metabolizması ile ilişkilidir. Meme kanserinde COX-2 ekspresyonu ile aromatazin mRNA ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki vardır (163). Ayrıca gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon (PCR) analizi COX-2'nin aromataz transkripsiyonuna neden olduğunu göstermiştir, oysa COX-2 inhibitörleri aromataz transkripsiyonunu azaltmıştır (140). Artmış aromataz aktivitesi, hormon reseptör ekspresyonuna neden olan östrojen düzeyini artırır (164). Böylece hormon reseptör pozitif meme kanserinde COX-2 ekspresyonu östrojen düzeylerini ve dolayısıyla tümör büyümesini artırır. Hormon reseptör pozitif meme kanserinde COX-2 ekspresyonu, endokrin tedavi altında hastalık progresyonu ile ilişkilidir.

Meme kanseri hastalarında COX-2, tamoksifenin yan etkileri için başlıca belirleyici bir rol oynar (165).

COX-2 ve HER2

Meme kanserinde COX-2 ekspresyonu ile pozitif HER2 arasında anlamlı bir ilişki vardır (144). COX-2 inhibitörü nimesulid, sitokrom c-bağımlı mekanizma üzerinden HER2 ekspresyonu artmış meme kanseri hücrelerinde seçici olarak apoptozise neden olur. Bu etki HER2 negatif meme kanseri hücre hatlarında gözlenmemiştir (166). HER2'nin, COX-2 ekspresyonunu direk transkripsiyonal mekanizmalar aracılığıyla düzenleyebildiği gözlemlenmiştir (165).

2.3.4. Siklooksijenaz-2 ve metastaz

Meme kanserinde COX-2 ekspresyonu ile metastaz arasında anlamlı bir ilişki vardır (144). Meme kanseri hücre hatlarında artmış PGE2 seviyeleri artmış metastaz potansiyeli ile ilişkilidir (162).

2.3.5. Terapötik ve önleyici stratejilerde siklooksijenaz supresyonu

NSAİİ'lerle COX ekspresyon inhibisyonu

Her ikisi de COX-2'yi seçici olarak bloke eden, coxibs olarak adlandırılan, celecoxib ve rofecoxib veya COX'un her iki alt tipini de seçici olmayarak bloke eden asetilsalisilik asit, ibuprofen, indometazin gibi farklı alt tiplerde non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar(NSAİİ) vardır. Tümör dokularında COX-1'in artmış ekspresyonu tanımlanmış (167) olmasına rağmen seçici COX-1 inhibitörleri küçük bir rol oynamaktadır (168). İn vitro bilgiler, COX-1 ve COX-2 olmayan hücrelerde hala artakalan fonksiyonel genlerin transkripsiyon artışından kaynaklanan yüksek PGE2 ürünü olduğunu göstermiştir (169). COX-2 eksprese eden saf meme tümör modellerinde, seçici veya seçici olmayan COX-2 inhibitörlerinin tümör hücre migrasyonunu, invazyonunu ve tümör kaynaklı anjiogenez inhibisyonuyla tümör progresyonunu geciktirdikleri gösterilmiştir. İnhibitör etki tamamıyla prostaglandin bağımlı değildir, bazı prostaglandin bağımsız etkilerden de söz edilmektedir (127). Epidemiyolojik çalışmalar NSAİİ alımı ile meme kanserinin önlendiği hipotezini desteklemektedir. Bir meta-analiz devamlı NSAİİ kullanımı sonrası meme kanseri riskinin %18 azaldığını göstermiştir (170). Meme kanserinde NSAİİ'lerin terapötik alımı hayvan deneyleri ile desteklenmiştir. Potent karsinogen uygulandıktan sonra celecoxib alan farelerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha az meme karsinomu gelişmiştir (171). Celecoxib alan farelerde tümörde küçülme, tümör dokusunda artmış apoptoz, azalmış DNA sentezi ve VEGF mRNA gösterilmiştir (172). Hatta saf tümör modellerinde celecoxib ile uzak metastazlar azalmıştır (152).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi ve Evreni

Araştırma tek merkez, retrospektif, tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı. Çalışma evreni Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na 2000-2009 yılları arasında meme kanseri tanısı ile başvuran hastalar arasından Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından patoloji sonucu İMK olarak raporlanmış hastalar olarak belirlendi.

3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi

Çalışmanın amacı İMK'de moleküler alt tip dağılımının ve COX-2 ekspresyon durumunun tanımlanmasıdır.

Çalışmanın hipotezi “İnflamatuvar meme kanserinin agresif ve fatal seyrinde moleküler doğasının rol oynadığı ve COX-2 inhibitörlerinin inflamatuvar meme kanserinde hedefe yönelik tedavi seçeneği olduğu” şeklindedir.

3.3. Çalışmanın Etik İzni

Çalışmanın etik izni T.C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.12.2011 tarihinde onaylanmış ve B.30.2.EGE.0.20.05.00 /OY/1592/635 sayı numarası verilmiştir.

3.4. Çalışmada Kayıt Altına Alınan Veriler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na 2000-2009 yılları arasında meme kanseri tanısı ile başvuran hastalar arasından patoloji sonucu İMK olarak raporlanmış tüm hastalar belirlendi. Bu hastalar arasından patoloji sonucu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından raporlanan hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların her birinin demografik, klinik, patolojik ve tedavi ile ilgili verileri kayıt altına alındı. Buna göre demografik bilgiler için hastane protokol numaraları, isim, soyisim, vücut kitle indeksi; klinik bilgiler için tanı

anındaki yaşı, menopoz durumu, tanı anındaki metastaz varlığı ve/veya yokluğu, ilk aldığı tedavi; patolojik bilgiler için tümörün histolojisi, tümörün çapı, tümörün derecesi, lenf nodu tutulumu, reseptör ekspresyonu (ÖR ve PR), HER2 ekspresyonu, HER2 FISH, p53 ekspresyonu, Ki-67 ekspresyonu, CK 5/6 ekspresyonu, CK 8/18 ekspresyonu, COX-2 ekspresyonu kayıt altına alındı.

3.5. Histolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların herhangi bir tedavi almadan önceki, ilk tanı aldıkları tümör dokularını içeren parafin blokları Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edildi.

3.5.1. Kesitlerin immünohistokimyasal inceleme için boyanması

CK 5/6, CK 8/18 ve COX-2 ekspresyonunu göstermek için, %10 tamponlu formaldehite fiske edilmiş parafine gömülü doku bloklarından her bir olgu için üçer tane olmak üzere mikrotom bıçağı yardımı ile 5-6 µm kalınlığında kesitler alındı. Pozitif şarjlı lamlara yerleştirilerek, 60°C etüvde 45 dakika parafin eriyinceye kadar tutuldu. Daha sonra ksilol ve alkol serilerinden geçilmek kaydıyla deparafinize edilen lamalar barkodlandı. Her bir olgudan alınan kesitler ayrı ayrı sitokeratin 5/6 (Labvision), sitokeratin 8/18 (Labvision) ve siklooksijenaz-2 (Dako) antikoları, deteksiyon kit (Hedef antijenin hassas ve spesifik görüntülenmesi için temiz bir arka plan sağlar.) ve antibody diluent (Az miktarda antikor ile yüksek bağlanma ve boyanma sağlar.) ile birlikte BencMark XT IHC/ISH Staining Module cihazına yerleştirildi.

3.5.2. Doku kesitlerinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi

CK 5/6, CK 8/18 ve COX-2 ekspresyonu için değerlendirilecek doku kesitleri ışık mikroskobunda değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapan patoloji uzmanı hastaların klinik ve takip verilerinden habersizdi.

3.5.3. Sitokeratin 5/6 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Her bir kesit için CK 5/6 boyanma skorlaması ışık mikroskobunda yapıldı. CK 5/6 ekspresyonu değerlendirilmesi semikantitatif ekspresyon ölçeği ile yapıldı.

Semikantitatif ekspresyon örneği ile boyanmalar, 0=hiç boyama olmayan ve 1=herhangi bir boyanma gösteren olarak değerlendirildi.

3.5.4. Sitokeratin 8/18 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Her bir kesit için CK 8/18 boyanma skorlaması ışık mikroskopunda yapıldı. CK 8/18 ekspresyonu değerlendirilmesi semikantitatif ekspresyon ölçeği ile yapıldı.

Semikantitatif ekspresyon örneği ile boyanmalar, 0=hiç boyama olmayan ve 1=herhangi bir boyanma gösteren olarak değerlendirildi.

3.5.5. Siklooksijenaz-2 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Her bir kesit için COX-2 boyanma skorlaması ışık mikroskopunda yapıldı. COX-2 ekspresyonu değerlendirilmesi semikantitatif ekspresyon ve ikili değerlendirme ölçeği ile yapıldı.

Tümör hücrelerinin skorelama kriterleri: 0=hiç boyama olmayan; 1+=zayıf, diffüz sitoplazmik boyama olan (kanser hücrelerinin %10'undan daha azında güçlü yoğunluk içerebilir); 2+=%10-90'ında ılımlıdan güçlüye granüler sitoplazmik boyama olan; 3+=kanser hücrelerinin %90'ından fazlasında güçlü yoğunlukta boyama olan, olarak kabul edildi (131).

0 ve 1+ olanları "negatif" veya "ekspresyon yok" olarak değerlendirirken, 2+ ve 3+ olanları ise "pozitif" veya "ekspresyon var" olarak kabul edildi (173).

3.5.6. Östrojen ve progesteron ekspresyonunun değerlendirilmesi

Östrojen ve progesteron ekspresyonları hastalara ait patoloji raporları incelenerek değerlendirildi. Yüzde olarak ifade edilen ÖR ve PR ekspresyonlarında; %1 ve üzerindeki değerler "pozitif", %1'in altındaki değerler ise "negatif" olarak kabul edildi (173).

3.5.7. HER2 ekspresyonunun değerlendirilmesi

HER2 ekspresyonu hastalara ait patoloji raporları incelenerek değerlendirildi. İHK boyanma yoğunluğu 0, 1+, 2+ ve 3+ olarak değerlendirilen HER2

ekspresyonunda; 0 ve 1+ değerler “negatif”, 3+ değerler ise “pozitif” olarak kabul edildi. İHK olarak 2+ olarak değerlendirilen hastalar, FISH testi sonucuna göre kategorize edildi. FISH pozitif olanlar “pozitif”, FISH negatif olanlar “negatif” olarak sınıflandırıldı. FISH yapılmayan İHK 2+ hastalar ise “belirsiz” olarak sınıflandırıldı (173).

3.5.8. Ki-67 ekspresyonunun değerlendirilmesi

Ki-67 ekspresyonu hastalara ait patoloji raporları incelenerek değerlendirildi. Yüzde olarak ifade edilen Ki-67 ekspresyonunda; %13,25 ve üzerinde olan değerler “pozitif”, %13,25’in altında olan değerler “negatif” olarak kabul edildi (99).

3.5.9. p53 ekspresyonunun değerlendirilmesi

p53 ekspresyonu hastalara ait patoloji raporları incelenerek değerlendirildi. Yüzde olarak ifade edilen p53 ekspresyonunda; %1 ve üzerindeki değerler “pozitif”, %1’in altındaki değerler ise “negatif” olarak kabul edildi.

3.5.10. Moleküler alt tiplendirmenin sınıflandırılması

Moleküler alt gruplandırma tipleri Tablo 2.1’de verildiği gibi sınıflandırıldı. ÖR (+) ve/veya PR (+), HER2 (-), Ki-67 < 13,25 olan hastalar “Luminal A Tip”; ÖR (+) ve/veya PR (+), HER2 (-), Ki-67 $\geq$ 13,25 olan hastalar “Luminal B/HER2(-) Tip”; ÖR (+) ve/veya PR (+), HER2 (+) olan hastalar “Luminal B/HER2(+) Tip”; ÖR (-), PR (-), HER2 (+) olan hastalar “HER2 Tip”; ÖR (-), PR (-), HER2 (-) olan hastalar “Bazal-benzeri Tip” olarak kabul edildi. İHK olarak 2+ HER2 sonucu olan ve FISH testi yapılmayan hastalar; ÖR ve PR sonucu ne olursa olsun “Belirsiz” olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Değişkenlerin analizinde Kruskal-wallis (Alt analizlerde Mann-whitney u test) kullanıldı. Oransal analizlerde ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare koşulları sağlanamadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanıldı.

4.BULGULAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na 2000-2009 yılları arasında meme kanseri tanısı ile başvuran 3194 hastanın dosyası incelendi ve 117 (%3,6) hastanın patoloji sonucu İMK olarak saptandı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından patoloji sonucu raporlanan 95 hasta vardı. 2 hastanın tümör dokularına ulaşamadığından, 2 hastanın patoloji raporlarında HER2 ekspresyonu olmadığından, 1 hastanın Ki-67 ekspresyonu olmadığından, HER2 ekspresyonu 2+ olan 7 hastanın FISH sonucu olmadığından toplam 83 hasta çalışmaya alındı.

4.1. İMK Hastalarının Demografik, Klinikopatolojik, Moleküler Özellikleri İle İlgili Bulgular

Hastaların tümü kadındı. Tanı anında hastaların yaş ortalaması 49 ± 12 ; vücut kitle indeksi ortalaması $28,0\pm5,8$; 43 (%51,8)'ü post-menapozal idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. İMK hastalarının demografik bilgileri

	Ort±s.s./n-%
Tanı yaşı	49±12
VKİ	28,0±5,8
Post-menapozal	43 (%51,8)

Histopatolojik olarak 63 (%75,9) hasta tek tip, 20 (%24,1) hasta miks tip histolojiye sahipti. Histolojik tip olarak 65 (%78,3) hasta infiltratif duktal karsinom, 21 (%25,3) hasta infiltratif mikropapiller karsinom, 17 (%20,4) hasta infiltratif lobüler karsinom, 5 (%6) hasta apokrin karsinom, 2 (%2,4) hasta paget, 2 (%2,4) hasta kolloid karsinom, 2 (%2,4) hasta taşlı yüzük hücreli karsinom, 1 (%1,2) hasta mukoid karsinomdu. İnfiltratif duktal karsinom histolojisindeki tümörlerin; %60'ının histolojik derecesi 3, %38'inin histolojik derecesi 2 ve %2'sinin histolojik derecesi 1'di; %61'inin nükleer derecesi 2, %37'sinin nükleer derecesi 3 ve %2'sinin 1'di. Ortalama tümör çapı $5,5 \pm 4,3$ cm'di (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. İMK hastalarının histopatolojik özellikleri

TÜMÖR HİSTOLOJİSİ	Ort±s.s./n-%
Tek tip	63 (%75,9)
Miks tip	20 (%24,1)
Tümör Histolojisi Tipi	
İnfiltratif duktal karsinom	65 (%78,3)
İnfiltratif mikropapiller karsinom	21 (%25,3)
İnfiltratif lobüler karsinom	17 (%20,4)
Apokrin karsinom	5 (%6)
Paget	2 (%2,4)
Kolloid karsinom	2 (%2,4)
Taşlı yüzük hücreli karsinom	2 (%2,4)
Mukoid karsinom	1 (%1,2)
Tümör Çapı Ortalaması	5,5± 4,3

İlk tedavi tercihi olarak cerrahi girişim yapılan 39 hastanın %100'ünde aksiller lenf nodu tutulumu vardı ve ortalama tutulan lenf nodu sayısı 12 (3-39)'ydi. İlk tedavi tercihi olarak cerrahi girişim yapılan 39 hastanın 13 (%33,3)'ünde direk, lenfatik, vasküler invazyon; 11 (%28,2)'inde direk, lenfatik invazyon; 3 (%7,6)'ünde direk, vasküler invazyon; 5 (%12,8)'inde direk invazyon mevcuttu, 7 (%17,9) hastada invazyon mevcut değildi (Tablo 4.3).

Çalışmaya alınan 24 (%29,5) hastanın tanı anında metastazı vardı.

Tablo 4.3. İlk tedavi tercihi olarak cerrahi yapılan İMK hastalarının lenf nodu ve lenfovasküler invazyon özellikleri

	n-%
Lenf Nodu Tutulumu	39 (%100)
Ortalama Tutulan Lenf Nodu Sayısı	12 (3-39)
Lenfovasküler İnvazyon	
Yok	7 (%17,9)
Direk	5 (%12,8)
Direk+Lenfatik	11 (%28,2)
Direk+Vasküler	3 (%7,6)
Direk+Lenfatik+Vasküler	13 (%33,3)

Çalışmaya alınan hastaların 36 (%43)'sının östrojen reseptörü pozitif, 29 (%35)'unun progesteron reseptörü pozitif ve 32 (%39)'sinin HER2 overekspresyonu ve/veya amplifikasyonu pozitif (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. İMK hastalarının ÖR, PR ve HER2 özellikleri

	Pozitif n-%	Negatif n-%
ÖR	36 (%43)	47 (%57)
PR	29 (%35)	54 (%65)
HER2	32 (%39)	51 (%61)

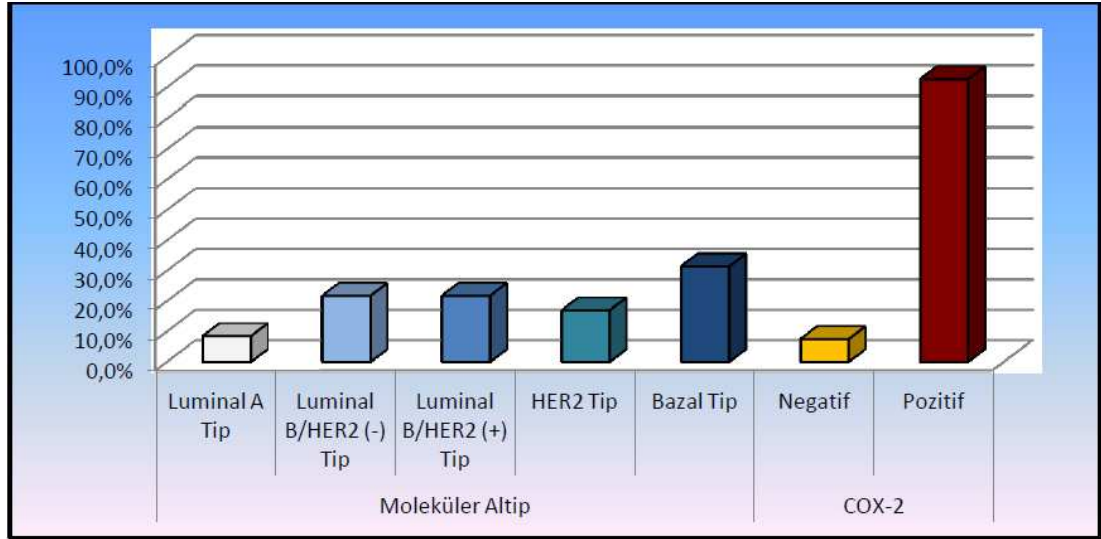
Çalışmaya alınan 51 (%61,8) hastanın p53 ekspresyonu, 67 (%80,7) hastanın Ki-67 ekspresyonu, 10 (%12,1) hastanın CK 5/6 ekspresyonu, 71 (%85,7) hastanın CK 8/18 ekspresyonu vardı (Tablo 4.5; Şekil 4.4, 4.5, 4.6, 4.7).

Tablo 4.5. İMK hastalarının diğer moleküler özellikleri

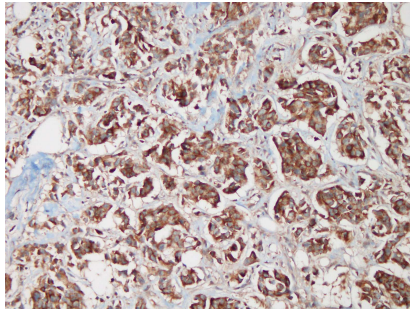
	n-%
P53	
Negatif	32 (%38,2)
Pozitif	51 (%61,8)
Ki-67	
Negatif	16 (%19,3)
Pozitif	67 (%80,7)
CK 5/6	
Negatif	73 (%87,9)
Pozitif	10 (%12,1)
CK 8/18	
Negatif	12 (%14,3)
Pozitif	71 (%85,7)

Çalışmaya alınan İMK tanılı 83 hastanın Tablo 2.1'e göre yapılan moleküler alt tip sınıflamasında 26 (%31) hasta bazal-benzeri tip, 18 (%22) hasta luminal B/HER2- tip, 18 (%22) hasta luminal B/HER2+ tip, 14 (%17) hasta HER2 tip, 7 (%8) hasta luminal A tip olarak saptandı (Şekil 4.1).

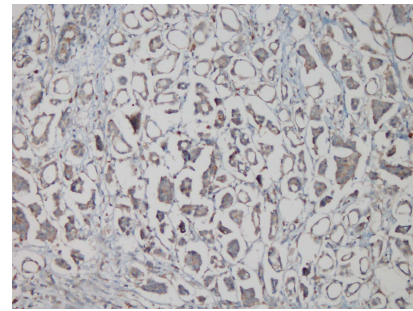
Çalışmaya alınan 77 (%92,6) hastanın COX-2 ekspresyonu vardı (Şekil 4.1, 4.2, 4.3).



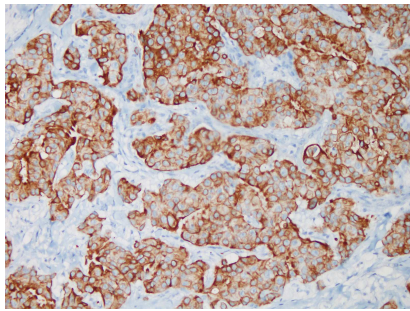
Şekil 4.1. İMK hastalarının moleküler alt tip dağılımı ve COX-2 ekspresyon durumu



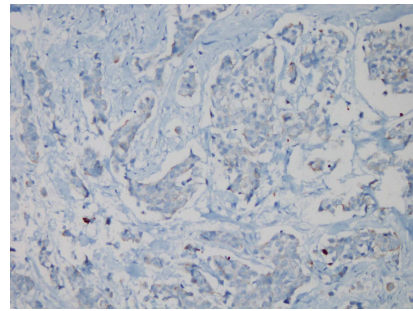
Şekil 4.2. Işık mikroskopunda COX-2 pozitif görünümü



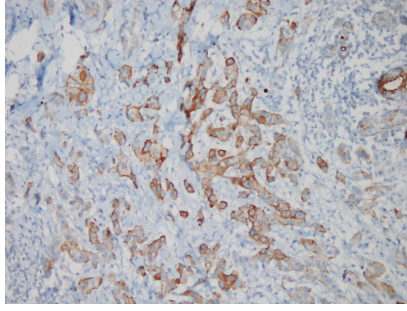
Şekil 4.3. Işık mikroskopunda COX-2 negatif görünümü



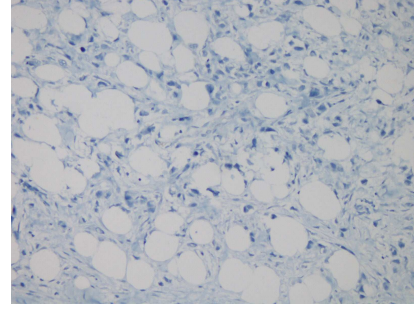
Şekil 4.4. Işık mikroskopunda CK 8/18 pozitif görünümü



Şekil 4.5. Işık mikroskopunda CK 8/18 negatif görünümü



Şekil 4.6. Işık mikroskobunda
CK 5/6 pozitif görünümü



Şekil 4.7. Işık mikroskobunda
CK 5/6 negatif görünüm

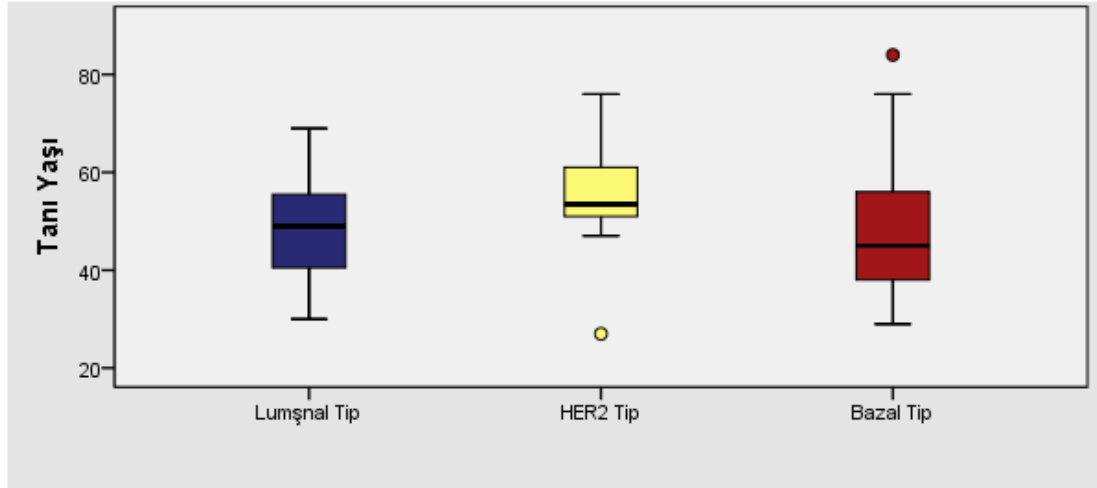
Çalışmaya alınan 40 (%48,2) hastanın ilk tedavi tercihi cerrahi girişim, 32 (%38,3) hastanın ilk tedavi tercihi neoadjuvan kemoterapiydi; 11 hastanın tanı anında metastazı olması nedeni ilk tedavi tercihi sistemik kemoterapiydi.

4.2. İMK Hastalarında Moleküler Alt Tiplerin Demografik, Klinikopatolojik, Moleküler Özellikleri Üzerine Etkisi İle İlgili Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı, vücut kitle indeksi, tümör çapı ile 3 moleküler alt tip arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 4.6) (Şekil 4.8).

Tablo 4.6. İMK hastalarında moleküler alt tipin tanı yaşı, VKİ ve menopoz durumu üzerine etkisi

	Luminal Tip	HER2 Tip	Bazal Tip	P
	n-%	n-%	n-%	
Tanı yaşı	49,0±10,7	55,0±11,7	47,9±	>0.05
VKİ	28,0±5,2	29,6±6,0	27,1±5,2	>0.05
Menopoz				
Negatif	21 (%48,8)	4 (%28,6)	15 (%57,7)	>0.05
Pozitif	22 (%51,2)	10 (%71,4)	11 (%42,3)	

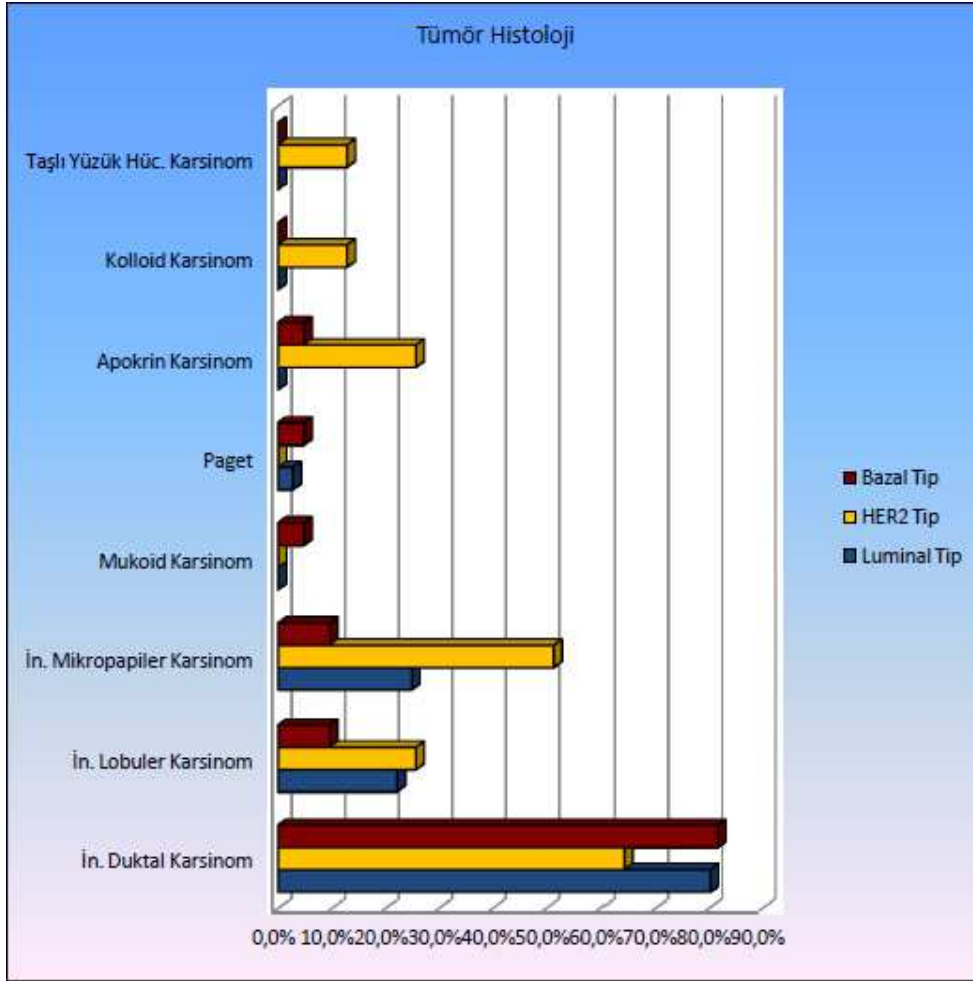


Şekil 4.8. İMK hastalarında moleküler alt tipin tanı yaşı üzerine etkisi

Çalışmaya alınan hastaların tümör histoloji tipi ve 3 moleküler alt tip arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 4.7) (Şekil 4.9)

Tablo 4.7. İMK hastalarında moleküler alt tipin tümör histoloji tipi üzerine etkisi

	Luminal Tip	HER2 Tip	Bazal Tip	
	n-%	n-%	n-%	P
Tümör Histolojisi				
İnfiltratif duktal karsinom	35 (%80,4)	9 (%64,3)	21 (%81,7)	>0.05
İnfiltratif mikropapiller karsinom	11 (%24,9)	7 (%51,4)	3 (%9,6)	>0.05
İnfiltratif lobüler karsinom	10 (%22,2)	4 (%25,7)	3 (%9,6)	>0.05
Apokrin karsinom	0 (%0)	4 (%25,7)	1 (%4,8)	>0,05
Paget	1 (%2,8)	0 (%0)	1 (%4,8)	>0.05
Kolloid karsinom	0 (%0)	2 (%12,9)	0 (%0)	>0.05
Taşlı yüzük hücreli karsinom	0 (%0)	2 (%12,9)	0 (%0)	>0.05
Mukoid karsinom	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4,8)	>0.05

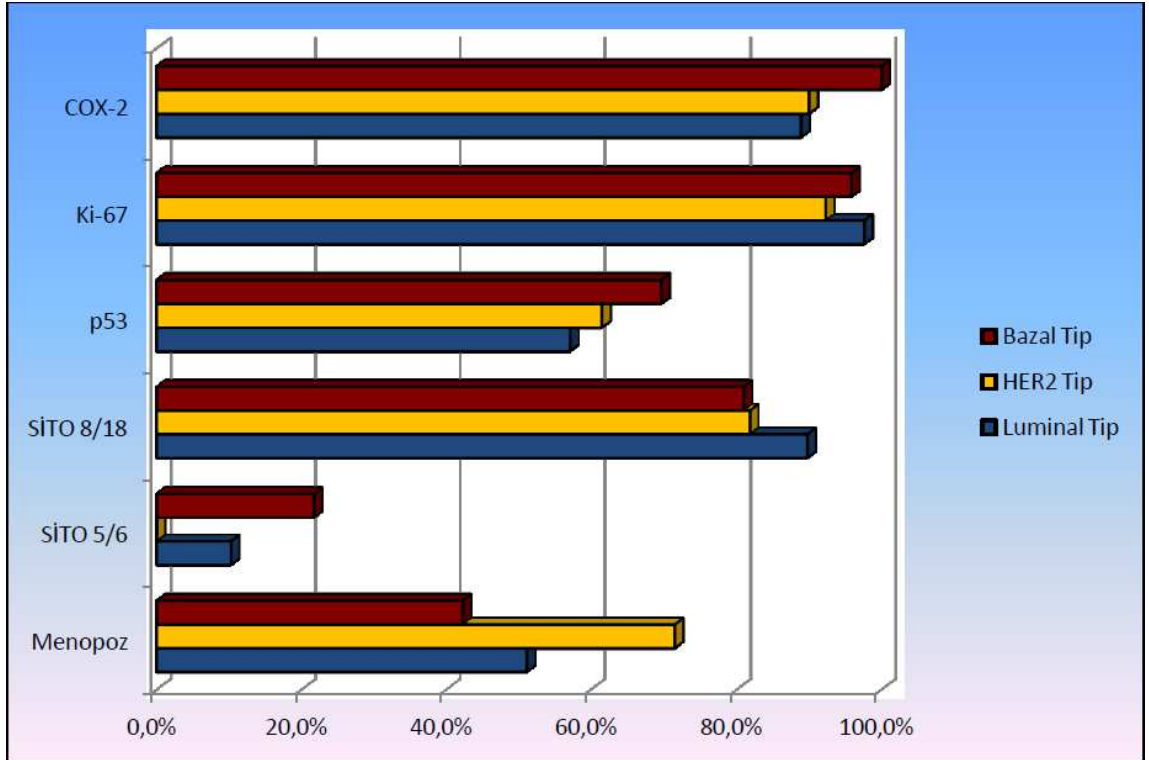


Şekil 4.9. İMK hastalarında moleküler alt tipin tümör histoloji tipi üzerine etkisi

Çalışmaya alınan hastaların menopoz durumu, p53, Ki-67, CK 5/6, CK8/18, COX-2 ile 3 moleküler alt tip arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 4.8) (Şekil 4.10).

Tablo 4.8. İMK hastalarında moleküler alt tipin p53, Ki-67, CK 5/6, CK8/18, COX-2 üzerine etkisi

	Luminal Tip	HER2 Tip	Bazal Tip	
	n-%	n-%	n-%	P
P53				
Negatif	18 (%42,9)	5 (%38,5)	8 (%30,4)	>0.05
Pozitif	25 (%57,1)	9 (%61,5)	18 (%69,6)	
Ki-67				
Negatif	10 (%23,3)	2 (%14,3)	4 (%15,4)	>0.05
Pozitif	33 (%76,7)	12 (%85,7)	22 (%84,6)	
CK 5/6				
Negatif	39 (%89,7)	14 (%100)	20 (%78,3)	>0.05
Pozitif	4 (%10,3)	0 (%0)	6 (%21,7)	
CK 8/18				
Negatif	4 (%10,3)	3 (%18,2)	5 (%19)	>0.05
Pozitif	39 (%89,7)	11 (%81,8)	21 (%81)	
COX-2				
Negatif	5 (%11,1)	1 (%10)	0 (%0)	>0.05
Pozitif	38 (%88,9)	13 (%90)	26 (%100)	

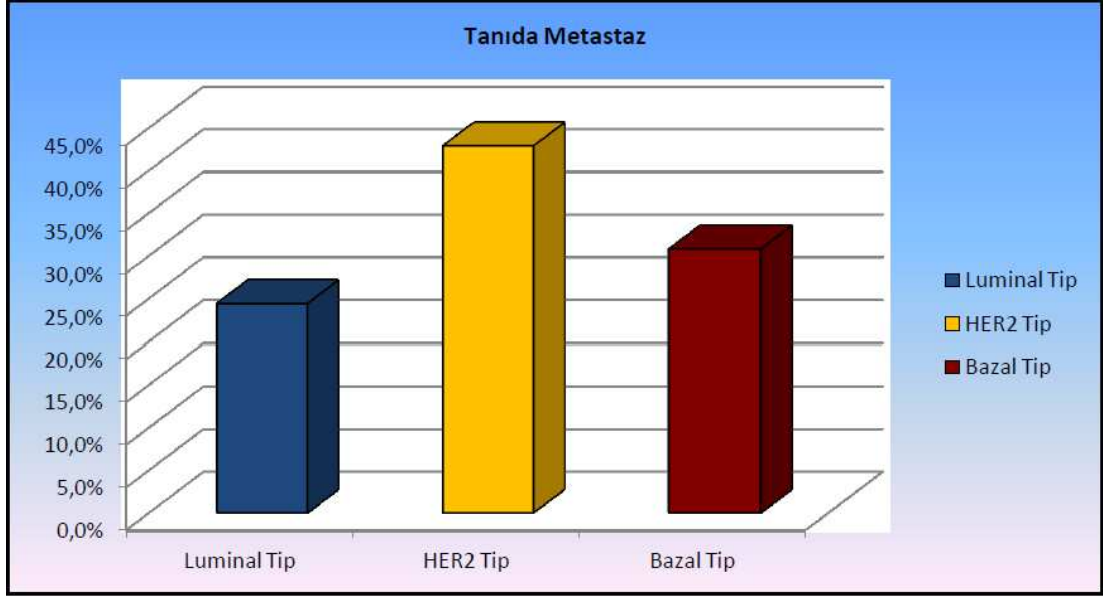


Şekil 4.10. İMK hastalarında moleküler alt tipin menopoz durumu, p53, Ki-67, CK 5/6, CK8/18, COX-2 üzerine etkisi

Çalışmaya alınan hastaların tanı anında metastaz durumu ile 3 moleküler alt tip arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 4.9) (Şekil 4.11).

Tablo 4.9. İMK hastalarında moleküler alt tipin tanı anında metastaz üzerine etkisi

	Luminal Tip n-%	HER2 Tip n-%	Bazal Tip n-%	P
Tanıda Metastaz				
Yok	33 (%75,6)	8 (%57,1)	18 (%69,2)	>0,05
Var	10 (%24,4)	6 (%42,9)	8 (%30,8)	>0,05



Şekil 4.11. İMK hastalarında moleküler alt tipin tanı anında metastaz üzerine etkisi

5.TARTIŞMA

İMK, invaziv meme kanserinin nadir, farklı ve agresif bir formudur. Antrasiklin bazlı neoadjuvan tedaviyi içeren multimodal tedavi yaklaşımlarına rağmen hala kötü bir prognoza ve sağkalıma sahiptir. Bu nedenle İMK metastaz ve kötü sağkalım sonuçlarına katkı sağlayan moleküler olayların çalışılması için ideal bir klinik pencere sağlamaktadır. Bununla birlikte bu invaziv meme kanserinin değişik ve öldürücü biçiminin moleküler biyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Nadir görülmesinden kaynaklı olarak, patogenez ve progresyonundaki genetik değişiklikler üzerine yapılan sınırlı çalışma vardır.

Çalışmamızda İMK tanılı 83 hastanın immunohistokimya yöntemi ile moleküler alt tip dağılımı ve COX-2 ekspresyon durumu incelendi.

Çalışmanın en önemli zayıf yönleri retrospektif olması ve çalışmaya alınabilen hasta sayısının azlığıydı. Başlangıçta hedeflenen zaman dilimi içerisinde tanı konulan hasta sayısı 117 iken, ulaşılamayan tümör dokuları ve bulunamayan veriler nedeni ile 83'e düşmüş olması çalışmanın gücünü azalttı. Ayrıca İHK ile HER2 2+ olanların pozitif veya negatif olarak değerlendirilebilmesi için ileri tetkik olarak FISH testinin çok az hastada yapılmış olması da yine analizlerde kullanılan hasta sayısını azalttı. Bununla birlikte literatüre bakıldığında İMK'nin nadir görülmesi nedeni ile çalışmalardaki hasta sayısı az olmaktadır.

Literatürde İMK, tanı almış invaziv meme kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır fakat başka bölgelerde daha yüksek oranda olabilmektedir (2,3). Çalışmamızda, tanı almış invaziv meme kanserlerinin %3,6'sı İMK olarak bulundu. Bu bulgu literatüre göre nispeten daha yüksek bulundu. Bununla birlikte İMK'de belirli bir insidans oranının saptanamamasının nedeni tanısında standart tanımlamaların mevcut olmaması ile ilişkilendirilebilir.

Literatürde İMK için tanımlanmış az sayıda risk faktörü vardır. Tanımlanan bu risk faktörleri; Afrika-Amerika etnik grubu, genç yaş ve yüksek vücut kitle indeksidir (14). Çalışmamızda tanı anında ortalama yaş 49 ve ortalama vücut indeksi 28 olarak bulundu. Bu bulgularla ve daha önceden yapılmış diğer çalışmalarla İMK'nin daha genç ve fazla kilolu popülasyonda daha sık görüldüğü düşünülebilir.

İMK değişik histolojik alt tipleri içerebilmektedir (5). Bununla birlikte İMK infiltratif duktal karsinoma histolojisinde olma eğilimindedir ve sıklıkla belirgin lenfovasküler invazyon ile ilişkili olan yüksek histolojik ve nükleer derecelendirmeye sahiptir (6, 174). Çalışmamızda %78,3 hastanın histolojik tipi infiltratif duktal karsinomdu. Bu infiltratif duktal karsinom histolojisine sahip hastaların %60'nın histolojik derecesi 3 ve %61'nin nükleer derecesi 2'ydi, %82,1'inde lenfovasküler invazyon vardı.

İnvaziv meme kanserinde lenf nodu tutulumunun bulunması hastalığın evrelendirilmesinde önemli bir bölümü oluşturmaktadır ve önemli bir prognostik bilgi sağlamaktadır. Amerika Birleşmiş Kanseri Komitesi (AJCC) meme kanseri evreleme kılavuzu İMK'yi lenf nodu durumu ve uzak metastaz varlığına göre evre 3B, 3C veya da 4 olarak sınıflandırmaktadır (175). Literatürde İMK'li hastaların hemen hepsinde lenf nodu tutulumu bulunmaktadır (4-6). Çalışmamızda ilk tanı anında cerrahi tedavi uygulanan hastaların tamamında lenf nodu tutulumu vardı ve ortalama tutulan lenf nodu sayısı 12 (3-39)'ydi.

Literatürde tanı anında invaziv meme kanserlerinin %5-15'inde (176) ve İMK'nin 1/3'ünde metastaz (4-6) bulunmaktadır. Çalışmamızda hastaların tanı anında %29,5'inde metastaz tespit edildi.

Çalışmamızda bulunan bu klinikopatolojik bulgular İMK'nin agresif doğası ve literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Fakat günümüzde klinik ve patolojik faktörlere dayandırılan meme kanserinin güncel prognostik sınıflandırılması tümörün klinik davranışını yöneten heterojenite ve kompleks yolakların tanımlanmasında ve önlenmesinde yeterli olamamaktadır. Bununla birlikte moleküler olarak farklı hastalıklar benzer klinik sınıflara gruplandırılmaktadırlar. Son on yıl içinde, gen ekspresyonlarını tanımlayan birçok çalışma, meme kanserinin biyolojisinin açıklanmasına yardım etmektedir. Meme kanserinin gen ekspresyon profil çalışmaları meme kanserinin heterojen biyolojisinin anlaşılmasını arttırmaktadır ve bu çalışmaların klinik parametrelerle kombinasyonu bu tümörlerin sınıflandırılmasının daha iyi yapılması için yol göstermektedir. Daha da önemlisi gen ekspresyonları prognoz tayininde ve tedaviye cevapta klinik öneme sahip olabilmektedirler veya ilaç gelişimi için yeni moleküler hedeflerin tanımlanmasını

kolaylaştırabilmektedirler. Meme kanserinin yeni moleküler sınıflandırması en az 3 alt tip olarak tanımlanmaktadır: Luminal tip, HER2 tip ve bazal tip. Her alt tip özel moleküler, klinik ve/veya patolojik özelliklere sahiptir.

Bununla birlikte moleküler alt tiplendirme için kullanılan gen ekspresyon mikroarrayin prediktif gücü güncel kullanılan yaklaşımlardan daha iyi olmasına rağmen bu çalışma araçlarının rutin klinik kullanımda uygulanabilirliği hem büyük ekonomik yatırım ihtiyacı hem de geçerlilik ve standardizasyon yetersizliğinden dolayı uzak gözükmektedir. Bununla birlikte biyolojik bilgide büyük ilerlemeler olmasına rağmen klinik uygulamada hala İHK belirteçlere dayanan tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca Ki-67 ve sitokeratinler (örn: CK 8/18 ve CK 5) gibi bazı belirteçler giderek geleneksel sınıflandırmanın intrinsek alt gruplara ayrılmasına dahil edilmeye çalışılmaktadır fakat henüz uluslararası bir fikir birliği oluşmamıştır.

Çalışmamızda meme kanserinin bu yeni moleküler sınıflandırması İMK’de İHK yöntemi ile tanımlanmaya çalışıldı. Bazal tip %31, luminal B/HER2(-) tip %22, luminal B/HER2(+) tip %22, HER2 tip %17, luminal A %8 olarak saptandı.

Literatürde DNA mikroarray tabanlı yapılan çalışmalarda, İMK hastaları bazal veya HER2 pozitif alt gruplardan (Luminal B/HER2+ ve HER2 tip) olmaya daha yüksek bir eğilim göstermektedirler (75). Çalışmamızda İMK’nin moleküler alt tip dağılımı literatürle benzer bulundu.

Kötü prognoza ve daha yüksek relaps oranına sahip olması ve hedefe yönelik tedavinin uygulanamıyor olması nedeni ile diğer alt tiplere göre daha kritik bir öneme sahip olan bazal tip, çalışmamızda İMK’de sık görülen alt tiplerden birisi olarak bulundu. Hedefe yönelik tedavi seçeneğine sahip, HER2 molekülü pozitif olan moleküler alt tipler de İMK’de sık görülen alt tipler olarak bulundu. Bu nedenlerden dolayı İMK tedavisinde genel sağkalımı uzatan, hedef molekülleri ÖR/PR, HER2 ve EGFR’den başka olan tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Araşidonik asit metabolizmasının önemli enzimlerinden biri olan COX-2 proinflatuvar bir enzimdir. COX-2 ekspresyonu ve meme kanseri dokularındaki klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi ile ilgili bilgiler tartışmalıdır fakat kanıtlar COX-2 ekspresyonunun kötü prognoz olarak tanımlanan parametreler ile sıkı bir

pozitif ilişkisi olduğunu göstermektedir (138, 139). COX-2 seviyeleri artmış tümör hücrelerinde apoptozise yüksek direnç vardır. Ayrıca bu hücreler; artmış proliferasyona, invazyona ve migrasyona sahiptirler hatta kemorezistans özellik gösterirler (143). İnvaziv ve anjiogenik İMK hücre hatlarında, gen ekspresyon ve doku mikroyarray çalışmalarında ilk olarak COX-2 ekspresyon artışı tespit edilmiştir (10). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda İMK hastalarının COX-2 ekspresyon durumu değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların %92,6'sında İHK yöntemi ile COX-2 ekspresyonu pozitif bulundu. Glover ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde İHK yöntemi ile COX-2 ekspresyonu sıklığı duktal karsinoma in situ çalışmalarında %53 ve invaziv meme kanseri çalışmalarında %42 olduğu bulunmuştur (177). Literatür verileriyle kıyaslandığında çalışmamızda İMK'de COX-2 ekspresyonunun oldukça yüksek oranda olduğu bulundu. Literatürde İMK'de COX-2 ekspresyonu ile ilgili araştırma bulunmamaktadır. Bu sonuç İMK etyopatogenezinde COX-2 indüksiyonunun ve prostaglandinlerin fazla üretiminin önemli bir rol oynayabileceğini düşündürdü. Çalışmamızın bu bulgusunun daha ileri araştırmalarla değerlendirilmesine ve teyit edilmesine ihtiyaç vardır. Böylece İMK tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaçlar geliştirilebilir.

Varun ve arkadaşlarının selektif COX-2 inhibitörü ve meme kanseri riski hakkında yaptığı epidemiyolojik bir meta-analizde, selektif COX-2 inhibitörlerinin meme kanserinde, spesifik olmayan NSAİİ'lere göre daha koruyucu olduğu bulunmuştur (178). Ayrıca kanser tedavisinde NSAİİ'lerin kullanımı, diğer palyatif özellikleri ve kullanım kolaylığı nedeni ile de çekici gelmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda COX-2 ekspresyon pozitifliğinin yüksek bulunması İMK'de COX-2 yolağının önemli bir hedefe yönelik tedavi seçeneği olabileceğini düşündürdü. Dolayısıyla tedavi ajanı olarak COX-2 inhibitörlerinin olası kullanımı ile ilgili olarak kardiyovasküler olay risklerinin daha iyi anlaşılmasına ve meme kanserine karşı olası koruyucu ve tedavi edici etkilerinin belirlenmesine gerek vardır.

6.SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda İMK hastalarının invaziv meme kanserlerin %3,6'sını oluşturduğu bulundu.
- 2) Çalışmamızda tanı anında İMK hastalarının ortalama yaşı 49 ve ortalama vücut kitle indeksi 28'di.
- 3) Çalışmamızda %78,3 hastanın histolojik tipi infiltratif duktal karsinomdu. Bu infiltratif duktal karsinom histolojisine sahip hastaların %60'nın histolojik derecesi 3 ve %61'nin nükleer derecesi 2'ydi, %82,1'inde lenfovasküler invazyon vardı. İlk tanı anında cerrahi tedavi uygulanan hastaların tamamında lenf nodu tutulumu vardı ve ortalama tutulan lenf nodu sayısı 12 (3-39)'ydi. Hastaların %29,5'inde metastaz mevcuttu.
- 4) Çalışmamızda İMK'nin moleküler alt tip dağılımı: Bazal tip %31, luminal B/HER2(-) tip %22, luminal B/HER2(+) tip %22, HER2 tip %17, luminal A %8 bulundu.
- 5) Çalışmamızda İMK hastalarının %92,6'sında COX-2 ekspresyonu pozitif bulundu. Bu bulgu, İMK tedavisinde yan etki profili güvenilir yeni COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesinin tedavide başarı şansını arttırılabileceğini düşündürmektedir.

7.KAYNAKLAR

- 1- Lee BJ, Tannenbaum EN. Inflammatory carcinoma of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 1924;39:580-595.
- 2- Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2005; 97:966.
- 3- Anderson, WF, Schairer, C, Chen, BE, et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). Breast Dis 2005-2006;22:9.
- 4- Walshe, JM, Swain, SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. Breast Dis 2005-2006;22:35.
- 5- Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. J Clin Oncol 1992;10:1014.
- 6- Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. Breast Cancer Res 2000;2:423.
- 7- Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? Int J Cancer. 1995;62:382-385.
- 8- Jardines L, Haffty B, Theriault R. Locally advanced, locally recurrent and metastatic breast cancer. In: Pazdur R, Coia L, Hoskins W, Wagman L, eds. Cancer Management. A Multidisciplinary Approach. 3rd ed. Melville, NY: PRR; 1999;73-88.
- 9- Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. Cancer. 1976;37:1422-1431.
- 10- Van der Auwera I, Van Laere SJ, Van den Eynden GG, et al. Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory

- breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. *Clin Cancer Res*. 2004;10:7965-7971.
- 11- Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:274-284.
 - 12- Tai P, Yu E, Shiels R, et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer* 2005; 5:137.
 - 13- Tabbane F, Muenz L, Jaziri M, Cammoun M, Belhassen S, Mourali N. Clinical and prognostic features of a rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer*. 1977;40:376-382.
 - 14- Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*. 2008;35:11-16.
 - 15- Walshe, JM, Swain, SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005-2006; 22:35.
 - 16- Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:417-426.
 - 17- Chow CK. Imaging in inflammatory breast carcinoma. *Breast Dis*. 2005;22:45-54.
 - 18- Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology*. 2002;223:829-838.
 - 19- Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med*. 1996;15:241-246.
 - 20- Vlastos G, Fornage BD, Mirza NQ, et al. The correlation of axillary ultrasonography with histologic breast cancer downstaging after induction chemotherapy. *Am J Surg*. 2000;179:446-452.
 - 21- Lee KW, Chung SY, Yang I, et al. Inflammatory breast cancer: imaging findings. *Clin Imaging*. 2005;29:22-25.

- 22- Renz DM, Baltzer PA, Bottcher J, et al. Inflammatory breast carcinoma in magnetic resonance imaging a comparison with locally advanced breast cancer. *Acad Radiol.* 2008;15:209-221.
- 23- Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:128-132.
- 24- Chen JH, Mehta RS, Nalcioğlu O, Su MY. Inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: can magnetic resonance imaging precisely diagnose the final pathological response? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3609-3613.
- 25- Le-Petross HCT, Cristofanilli M, Qing Y, et al. Inflammatory breast cancer: defining breast magnetic resonance imaging features [abstract]. *Cancer Res.* 2009;69(2 suppl). Abstract 4008.
- 26- Thukral A, Thomasson DM, Chow CK, et al. Inflammatory breast cancer: dynamic contrast-enhanced MR in patients receiving bevacizumab—initial experience. *Radiology.* 2007;244:727-735.
- 27- Willson SA, Adam EJ, Tucker AK. Patterns of breast skin thickness In normal mammograms. *Clin Radiol.* 1982;33:691-693.
- 28- Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med.* 2000;41:1369-1379.
- 29- Danforth DN Jr, Aloj L, Carrasquillo JA, et al. The role of 18F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;75:135-146.
- 30- Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2005;35:84-99.
- 31- van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1253-1259.
- 32- Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J Clin Oncol.* 2006;24:3245-3251.

- 33- Imaging as a biomarker: standards for change measurements in therapy. Gaithersburg, Maryland: US Measurement System Workshop, NIST campus; 2006.
- 34- Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer*. 1995; 62:382-385.
- 35- Jardines L, Haffty B, Theriault R. Locally advanced, locally recurrent and metastatic breast cancer. In: Pazdur R, Coia L, Hoskins W, Wagman L, eds. *Cancer Management. A Multidisciplinary Approach*. 3rd ed. Melville, NY: PRR; 1999:73-88.
- 36- Rosen PP. Rosen's breast pathology. In: Rosen PP, ed. *Inflammatory Carcinoma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:676-683.
- 37- Resetskova E. Pathologic aspects of inflammatory breast carcinoma: part 1. Histomorphology and differential diagnosis. *Semin Oncol*. 2008;35:25-32.
- 38- Charpin C, Bonnier P, Khouzami A, et al. Inflammatory breast carcinoma: an immunohistochemical study using monoclonal anti-pHER-2/neu, pS2, cathepsin, ER and PR. *Anticancer Res*. 1992;12:591-597.
- 39- Ellis DL, Teitelbaum SL. Inflammatory carcinoma of the breast. A pathologic definition. *Cancer*. 1974;33:1045-1047.
- 40- Taylor G, Melzer A. Inflammatory cancer of the breast. *Am J Cancer*. 1938;33:33-49.
- 41- Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*. 1978;41:1595-1605.
- 42- Mourali N, Muenz LR, Tabbane F, Belhassen S, Bahi J, Levine PH. Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer*. 1980;46:2741-2746.
- 43- Meyer AC, Dockerty MB, Harrington SW. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1948;87:417-424.

- 44- Amparo RS, Angel CD, Ana LH, et al. Inflammatory breast carcinoma: pathological or clinical entity? *Breast Cancer Res Treat*. 2000;64:269-273.
- 45- Anderson WF, Chu KC, Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol*. 2003;21:2254-2259.
- 46- Sabate JM, Gomez A, Torrubia S, et al. Lymphoma of the breast: clinical and radiologic features with pathologic correlation in 28 patients. *Breast J*. 2002;8:294-304.
- 47- Tan BB, Marsden JR, Sanders DS. Melanoma erysipeloides: inflammatory metastatic melanoma of the skin. *Br J Dermatol*. 1993;129:327-329.
- 48- Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 1999; 59:5079.
- 49- Koh EH, Buzdar AU, Ames FC, et al. Inflammatory carcinoma of the breast: results of a combined-modality approach--M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 27:94.
- 50- Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, et al. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. *Cancer* 1989; 64:1922.
- 51- Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res* 2006; 12:5047.
- 52- Robertson JF, Ellis IO, Pearson D, et al. Biological factors of prognostic significance in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29:259.
- 53- Guérin M, Sheng ZM, Andrieu N, Riou G. Strong association between c-myc and oestrogen-receptor expression in human breast cancer. *Oncogene* 1990; 5:131.
- 54- Lerebours F, Bertheau P, Bieche I, et al. Evidence of chromosome regions and gene involvement in inflammatory breast cancer. *Int J Cancer* 2002; 102:618.

- 55- Lerebours F, Bertheau P, Bieche I, et al. Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes. *Clin Cancer Res* 2003; 9:4184.
- 56- Moll UM, Riou G, Levine AJ. Two distinct mechanisms alter p53 in breast cancer: mutation and nuclear exclusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:7262.
- 57- Davidoff AM, Humphrey PA, Iglehart JD, Marks JR. Genetic basis for p53 overexpression in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:5006.
- 58- Riou G, Lê MG, Travagli JP, et al. Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1765.
- 59- Faille A, De Cremoux P, Extra JM, et al. p53 mutations and overexpression in locally advanced breast cancers. *Br J Cancer* 1994; 69:1145.
- 60- van Golen KL, Davies S, Wu ZF, et al. A novel putative low-affinity insulin-like growth factor-binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. *Clin Cancer Res* 1999; 5:2511.
- 61- Ridley AJ. The GTP-binding protein Rho. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29:1225.
- 62- Nobes CD, Hall A. Rho GTPases control polarity, protrusion, and adhesion during cell movement. *J Cell Biol* 1999; 144:1235.
- 63- Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science* 1998; 279:509.
- 64- van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, et al. RhoC GTPase, a novel transforming oncogene for human mammary epithelial cells that partially recapitulates the inflammatory breast cancer phenotype. *Cancer Res* 2000; 60:5832.
- 65- van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, et al. RhoC GTPase overexpression modulates induction of angiogenic factors in breast cells. *Neoplasia* 2000; 2:418.

- 66- Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev* 1999; 20:761.
- 67- Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140:19.
- 68- Oh Y. IGF-independent regulation of breast cancer growth by IGF binding proteins. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47:283.
- 69- Burger AM, Zhang X, Li H, et al. Down-regulation of T1A12/mac25, a novel insulin-like growth factor binding protein related gene, is associated with disease progression in breast carcinomas. *Oncogene* 1998; 16:2459.
- 70- Sprenger CC, Damon SE, Hwa V, et al. Insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 (IGFBP-rP1) is a potential tumor suppressor protein for prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59:2370.
- 71- Kleer CG, Zhang Y, Pan Q, et al. WISP3 is a novel tumor suppressor gene of inflammatory breast cancer. *Oncogene* 2002; 21:3172.
- 72- Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001; 7:192.
- 73- Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001; 7:186.
- 74- Kurebayashi J, Otsuki T, Kunisue H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) family members in breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90:977.
- 75- Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95:243-255.
- 76- Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, Buzdar AU, et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6215-6221.

- 77- Guerin M, Gabillot M, Mathieu MC, et al. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance. *Int J Cancer*. 1989;43:201-208.
- 78- Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40:321-329.
- 79- Baldini E, Gardin G, Evagelista G, Prochilo T, Collecchi P, Lionetto R. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:358-363.
- 80- Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92:1775-1782.
- 81- Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer*. 2004;4:415-419.
- 82- Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17:460-469.
- 83- Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer*. 2006;106:1000-1006.
- 84- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-1672.
- 85- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.

- 86- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-792.
- 87- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3676-3685.
- 88- Guerin M, Sheng ZM, Andrieu N, Riou G. Strong association between c-myc and oestrogen-receptor expression in human breast cancer. *Oncogene*. 1990;5:131-135.
- 89- Parton M, Dowsett M, Ashley S, Hills M, Lowe F, Smith IE. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast*. 2004;13:97-103.
- 90- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 375:377-384.
- 91- Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis*. 2005;22:67-73.
- 92- Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:452-461.
- 93- Thoms WW Jr, McNeese MD, Fletcher GH, Buzdar AU, Singletary SE, Oswald MJ. Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:739-745.
- 94- Arthur DW, Schmidt-Ullrich RK, Friedman RB, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy for inflammatory breast carcinoma: complete response predicts outcome and allows for breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:289-296.

- 95- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52.
- 96- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74.
- 97- Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3271–7.
- 98- Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist* 2009;14(7):645–56.
- 99- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50.
- 100- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817–26.
- 101- Parker JS, Prat A, Cheang MCU, et al. Breast cancer molecular subtypes predict response to anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Cancer Res* 2009;69(24 Suppl. 3). doi:10.1158/0008-5472.SABCS-1109-2019.
- 102- Parker JS, Prat A, Mullins M, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160–7.
- 103- Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011;5(1):5–23.
- 104- Staaf J, Ringner M, Vallon-Christersson J, et al. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2 – positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1813–20.
- 105- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.

- 106- Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(3):236–44.
- 107- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177–82.
- 108- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783–92.
- 109- Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Vina JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010;36(3):206–15.
- 110- Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264–71.
- 111- Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008;68(9):3108–14.
- 112- Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9(5):R65.
- 113- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367–74.
- 114- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678–85.
- 115- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(15): 4429–34.

- 116- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8418–23.
- 117- Weigelt B, Mackay A, A'Hern R, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(4):339–49.
- 118- Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(5):R68.
- 119- Hennessey BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res* 2009;69(10):4116–24.
- 120- Murakami M and Kudo I: Recent advances in molecular biology and physiology of the prostaglandin E₂-biosynthetic pathway. *Prog Lipid Res* 43(1): 3-35, 2004.
- 121- Stack E and DuBois RN: Regulation of cyclo-oxygenase-2. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15(5): 787-800, 2001.
- 122- Williams CS, DuBois RN: Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? *Am J Physiol* 270(3 Pt 1): G393-400, 1996.
- 123- Herschman HR: Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta* 1299(1): 125-140, 1996.
- 124- Abdel-Latif ME, Bolisetty S, Abeywardana S and Lui K: Mode of delivery and neonatal survival of infants with gastroschisis in Australia and New Zealand. *J Pediatr Surg* 43(9): 1685-1690, 2008.
- 125- Subbaramaiah K, Altorki N, Chung WJ, Mestre JR, Sampat A and Dannenberg AJ: Inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by p53. *J Biol Chem* 274(16): 10911-10915, 1999.
- 126- Coussens LM and Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 420(6917): 860-867, 2002.

- 127- Rozic JG, Chakraborty C and Lala PK: Cyclooxygenase inhibitors retard murine mammary tumor progression by reducing tumor cell migration, invasiveness and angiogenesis. *Int J Cancer* 93(4): 497-506, 2001.
- 128- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S and DuBois RN: Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 107(4): 1183-1188, 1994.
- 129- Sinicrope FA, Lemoine M, Xi L, Lynch PM, Cleary KR and Shen Y: Reduced expression of cyclooxygenase 2 proteins in hereditary nonpolyposis colorectal cancers relative to sporadic cancers. *Gastroenterology* 117(2): 350-358, 1999.
- 130- Ristimaki A, Jaatinen R and Ritvos O: Regulation of prostaglandin F 2 alpha receptor expression in cultured human granulosa-luteal cells. *Endocrinology* 138(1): 191-195 1997.
- 131- Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T and Haglund C: Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 62(3): 632-635, 2002.
- 132- Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE and Schror K: Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 59(1): 198-204, 1999.
- 133- Swami S, Krishnan AV, Moreno J, Bhattacharyya RB, Peehl DM and Feldman D: Calcitriol and genistein actions to inhibit the prostaglandin pathway: potential combination therapy to treat prostate cancer. *J Nutr* 137(1 Suppl): 205S-210S, 2007.
- 134- Subbaramaiah K and Dannenberg AJ: Cyclooxygenase 2: a molecular target for cancer prevention and treatment. *Trends Pharmacol Sci* 24(2): 96-102, 2003.
- 135- Heinonen PK and Metsa-Ketela T: Prostaglandin and thromboxane production in ovarian cancer tissue. *Gynecol Obstet Invest* 18(5): 225-229, 1984.
- 136- Ali-Fehmi R, Morris RT, Bandyopadhyay S, Che M, Schimp V and Malone JM Jr. : Expression of cyclooxygenase-2 in advanced stage ovarian serous carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and survival. *Am J Obstet Gynecol* 192(3): 819-825, 2005.

- 137- Ranger GS, Thomas V, Jewell A and Mokbel K: Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with distant metastases in breast cancer. *Anticancer Res* 24(4): 2349-2351, 2004.
- 138- Denkert C, Winzer KJ, Muller BM, Weichert W, Pest S and Kobel M: Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease-free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. *Cancer* 97(12): 2978-2987, 2003.
- 139- Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K and Sinicrope FA: Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 62(6): 1676-1681, 2002.
- 140- Diaz-Cruz ES, Shapiro CL and Brueggemeier RW: Cyclooxygenase inhibitors suppress aromatase expression and activity in breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 90(5): 2563-2570, 2005.
- 141- Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J and Greenwald P: Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 10(5): 501-507, 2009.
- 142- Zhao YS ZS, Li XW, Wang F, Hu FL, Li DD, Zhang WC and Li X: Association between NSAIDs use and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res* 2009.
- 143- Thill M, Fischer D, Becker S, Cordes T, Dittmer C, Diedrich K, Salehin D and Friedrich M: Prostaglandin metabolizing enzymes in correlation with vitamin D receptor in benign and malignant breast cell lines. *Anticancer Res* 29(9): 3619-3625, 2009.
- 144- Singh-Ranger G, Salhab M and Mokbel K: The role of cyclooxygenase-2 in breast cancer: review. *Breast Cancer Res Treat* 109(2): 189-198, 2008.
- 145- Karmali RA, Thaler HT and Cohen LA: Prostaglandin concentrations and prostaglandin synthetase activity in Nnitrosomethylurea-induced rat mammary adenocarcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19(6): 817-823, 1983.
- 146- Rolland PH, Martin PM, Jacquemier J, Rolland AM and Toga M: Prostaglandin in human breast cancer: Evidence suggesting that an elevated prostaglandin

- production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells. *J Natl Cancer Inst* 64(5): 1061-1070, 1980.
- 147- Schrey MP and Patel KV: Prostaglandin E₂ production and metabolism in human breast cancer cells and breast fibroblasts. Regulation by inflammatory mediators. *Br J Cancer* 72(6):1412-1419, 1995.
 - 148- Zhao Y, Agarwal VR, Mendelson CR and Simpson ER: Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE₂ via cyclic AMP, leading to activation of promoter II of the CYP19 (aromatase) gene. *Endocrinology* 137(12): 5739-5742, 1996.
 - 149- Kawamori T and Wakabayashi K: COX-2 and prostanoid receptors: good targets for chemoprevention. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 21(2): 149-153, 2002.
 - 150- Tsuboi K, Sugimoto Y and Ichikawa A: Prostanoid receptor subtypes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 68-69: 535-556, 2002.
 - 151- Wolf I, O'Kelly J, Rubinek T, Tong M, Nguyen A and Lin BT: 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase is a tumor suppressor of human breast cancer. *Cancer Res* 66(15): 7818-7823, 2006.
 - 152- Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B and Kwong E: Suppression of intestinal polyposis in *Apc delta716* knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 87(5): 803-809, 1996.
 - 153- Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT and Smith E: Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* 276(21): 18563-18569, 2001.
 - 154- Basu GD, Pathangey LB, Tinder TL, Lagioia M, Gendler SJ and Mukherjee P: Cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis in breast cancer cells in an in vivo model of spontaneous metastatic breast cancer. *Mol Cancer Res* 2(11): 632-642, 2004.
 - 155- Basu GD, Liang WS, Stephan DA, Wegener LT, Conley CR and Pockaj BA: A novel role for cyclooxygenase-2 in regulating vascular channel formation by human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 8(6): R69, 2006.

- 156- Chell SD, Witherden IR, Dobson RR, Moorghen M, Herman AA and Qualtrough D: Increased EP4 receptor expression in colorectal cancer progression promotes cell growth and anchorage independence. *Cancer Res* 66(6): 3106-3113, 2006.
- 157- Sugimoto Y and Narumiya S: Prostaglandin E receptors. *J Biol Chem* 282(16): 11613-11617, 2007.
- 158- Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK and DuBois RN: Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 105(11): 1589-1594, 2000.
- 159- Davies G, Salter J, Hills M, Martin LA, Sacks N and Dowsett M: Correlation between cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 9(7):2651-2656, 2003.
- 160- Zhang XH, Huang DP, Guo GL, Chen GR, Zhang HX and Wan L: Coexpression of VEGF-C and COX-2 and its association with lymphangiogenesis in human breast cancer. *BMC Cancer* 8: 4, 2008.
- 161- Nassar A, Radhakrishnan A, Cabrero IA, Cotsonis G and Cohen C: COX-2 expression in invasive breast cancer: correlation with prognostic parameters and outcome. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 15(3): 255-259, 2007.
- 162- Liu XH, Rose DP: Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 56(22): 5125-5127, 1996.
- 163- Salhab M, Singh-Ranger G, Mokbel R, Jouhra F, Jiang WG and Mokbel K: Cyclooxygenase-2 mRNA expression correlates with aromatase expression in human breast cancer. *J Surg Oncol* 96(5): 424-428, 2007.
- 164- Vienonen A, Syvala H, Miettinen S, Tuohimaa P and Ylikomi T: Expression of progesterone receptor isoforms A and B is differentially regulated by estrogen in different breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80(3): 307-313, 2002.
- 165- Dillon MF, Stafford AT, Kelly G, Redmond AM, McIlroy M and Crotty TB: Cyclooxygenase-2 predicts adverse effects of tamoxifen: a possible mechanism

- of role for nuclear HER2 in breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 15(3): 745-753, 2008.
- 166- Chen B, Su B and Chen S: A COX-2 inhibitor nimesulide analog selectively induces apoptosis in HER2 overexpressing breast cancer cells via cytochrome c-dependent mechanisms. *Biochem Pharmacol* 77(12): 1787-1794, 2009.
 - 167- Hwang D, Scollard D, Byrne J and Levine E: Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90(6): 455-460, 1998.
 - 168- Perrone MG, Scilimati A, Simone L and Vitale P: Selective COX-1 inhibition: A therapeutic target to be reconsidered. *Curr Med Chem* 17(32): 3769-3805, 2010.
 - 169- Kirtikara K, Morham SG, Raghow R, Laulerkind SJ, Kanekura T and Goorha S: Compensatory prostaglandin E 2 biosynthesis in cyclooxygenase 1 or 2 null cells. *J Exp Med* 187(4): 517-523, 1998.
 - 170- Khuder SA, Mutgi AB: Breast cancer and NSAID use: a metaanalysis. *Br J Cancer* 84(9): 1188-1192, 2001.
 - 171- Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H and Seibert K: Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res* 60(8): 2101-2103, 2000.
 - 172- Yoshinaka R, Shibata MA, Morimoto J, Tanigawa N and Otsuki Y: COX-2 inhibitor celecoxib suppresses tumor growth and lung metastasis of a murine mammary cancer. *Anticancer Res* 26(6B): 4245-4254, 2006.
 - 173- Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, Sanchez H, Jimenes C, Stewardt K, Chew K, Lyung BM, Tlsty TD. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst*: 102(9): 585-587, 2010.
 - 174- Delarue JC, May-Levin F, Mouriesse H et al. Oestrogen and progesterone cytosolic receptors in clinically inflammatory tumors of the human breast. *Br. J. Cancer*: 44(6), 911-916, 1981.

- 175- Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. Breast AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010; 347-369.
- 176- Jemal A, ve ark. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin: 54(1): p. 8- 29, 2004.
- 177- Glover JA, Hughes CM, Cantwell MM, Murray LJ. A systematic review to establish the frequency of cyclooxygenase-2 expression in normal breast epithelium, ductal carcinoma in situ, microinvasive carcinoma of the breast and invasive breast cancer. Br. J. Cancer: 105(1):13-7, 2011
- 178- Ashok V, Dash C, Rohan TE, Sprafka JM, Terry PD. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors and breast cancer risk. Breast: 20(1):66-70, 2011.